E 2159

R

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

REFERALVA

Farmacia

REVISTA A SOCIETAȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. COSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. dr. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILEV

1

IANUARIE — MARTIE 1982

59

CONTENTS

Page

Petra Ban, Maria Mihăilescu, A. Popescu — *Study on the Cutaneous Tolerance of Certain Ointment Bases with Indigenous Semisynthetic Glyceride and Hydrogenated Oils* 1

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Synthesis of Some p-Chlorphenoxyacetic Acid Thioureids. Note I* 7

Gh. Suciu, Laurenţia Ilea, V. Chiorean, Marcela Ene, N. Maier, E. Făgărăşan, L. Pop — *Study of the Stability and Therapeutical Activity of Some Hydrophil Ointments with Neomycin Sulfate* 13

Denisa Mihele, Elena Cristea, Şt. Tămăşdan, V. Mihele — *Application of the Method of Nuclear Magnetic Resonance in Impulses for Study of the Variations of the Spin-T_1 Network Relaxation Time in the Liver of Intoxicated Rats* 21

Adriana Popovici — *The Influence of Hydrosoluble Vitamin Solutions on Membrane Permeability* 27

Adriana Popovici — *Modified Membrane Permeability in the Presence of Hydrosoluble Vitamin Solutions Associated with Calcium Salts* . . 33

Elena Cristea, Al. Missir, Ileana Chiriţă, G. Dan, C. Georgescu — *Pharmacodynamic Study of Some New 3, 4, 5-Trimetoxybenzoic Acid Thioureids. Note VI* 41

C. Ciugureanu, T. Iorga, I. Iorga — *Study of the Biological Activity of Some New Thiosemicarbazides and Their Derivatives with Triazol and Thiadiazol Nucleus. II. Testing of Antifungic Activity* 49

C. Ciugureanu, T. Iorga, I. Iorga — *Study of the Biological Activity of Some New Thiosemicarbazides and Their Derivatives with Triazol and Thiadiazol Nucleus. III. Testing of Antimicrobial Activity* 57

Reviews

Reports

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTA A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXX IANUARIE / MARTIE 1982

Studii asupra toleranței cutanate a unor baze de unguent cu uleiuri hidrogenate și gliceride de semisinteză indigene

Petra Ban, Maria Mihăilescu, A. Popescu

Disciplina tehnica farmaceutică a II-a,
Facultatea de farmacie, I.M.F., București

REZUMAT *S-a studiat toleranța locală a unor baze de unguent realizate din produse indigene, cu perspective largi de aplicare în farmacii și în industria de medicamente.*

Gliceridele de semisinteză prezintă o foarte bună toleranță cutanată, după cum au demonstrat testele de acantoză și patch-testul.

Unguente *Cutis*
Prepararea *Toleranță*

În lucrări anterioare am prezentat cercetări asupra unor baze de unguent realizate de noi din uleiuri hidrogenate și gliceride de semisinteză indigene (1, 2).

În literatura de specialitate se găsesc puține date asupra excipienților de semisinteză, folosiți la prepararea unguentelor, din punct de vedere al toleranței pe piele.

Într-o lucrare anterioară (3) am demonstrat prin inoculare intraperitoneală la iepuri, comparativ cu animale martor care au fost inoculate cu gliceride de semisinteză din import, că produsele românești se comportă la fel.

Dinamica histologică urmărită 15, 50, 90 zile a demonstrat absența reacțiilor inflamatorii macroscopice, atît la locul de inoculare, cît și la distanță, ceea ce confirmă calitățile compatibile ale acestor excipienți cu țesuturile.

Nu s-au întîlnit zone de necroză, iar procesele locale erau de apărare, cu reacție destul de intensă, ceea ce explică și acțiunea reparatorie la nivelul țesutului.

În lucrarea prezentă ne-am propus a completa studiile, prin efectuarea testului acantozei și a testului epicutanat (patch-test).

Datorită faptului că în dermatologie de cele mai multe ori tratamentele sînt de lungă durată, testul acantozei este de o deosebită importanţă pentru stabilirea toleranţei bazelor de unguent. Dealtfel acest test a pus sub semn de întrebare o serie de excipienţi folosiţi la prepararea unguentelor şi i-a impus pe alţii.

El se efectuează pe cobai, iar rezultatele obţinute se pot interpreta prin referire la om. Cobaiul este depilat pe flancuri cu o pastă de sulfură de bariu. Un flanc se masează zilnic cu 0,5 g bază de unguent, iar pe flancul opus se fac numai masaje cu aceeaşi intensitate, timp de 10 zile. A 11-a zi cobaiul este sacrificat şi se fac biopsii din cele două flancuri, care se colorează cu hematoxilină-eozină.

Cu ajutorul unei linii micrometrice, anexată la ocularul microscopului se determină în microni grosimea epidermului, fără stratul cornos. Deoarece există variaţii fiziologice în grosimea epidermului se fac cel puţin cîte 10 determinări, în locuri diferite pentru zona de cercetat şi pentru zona martor.

Se face apoi media aritmetică a cifrelor obţinute, separat pentru fiecare zonă, după care se efectuează calculul după formula :

$$TA = \frac{A}{a}$$

în care :

TA = Teste de acantoză

A = Grosimea epidermului în microni (fără stratul cornos)

a = Grosimea epidermului în microni (fără stratul cornos) a zonei martor.

Valorile situate între 1—1,5 indică o foarte bună toleranţă cutanată, aceasta fiind invers proporţională cu valoarea TA. Valorile care depăşesc 1,5 indică o acţiune iritantă, a cărei intensitate este direct proporţională cu valoarea TA.

Lanolina are factorul de acantoză 1,3—1,5 polietilenglicolii 1,5, vaselina 2—5 (vaselina albă are valori mai apropiate de 5).

În scopul stabilirii toleranţei pentru excipienţii realizaţi de noi pe bază de uleiuri hidrogenate şi gliceride de semisinteză, am efectuat testul de acantoză.

Bazele de unguent realizate de noi s-au obţinut prin asociere cu o serie de adjuvanţi. Ele prezintă o tehnologie de preparare simplă şi condiţii de calitate care le impun atît pentru prepararea unguentelor în farmacii, cît şi în industria de medicamente.

Toate au prezentat o consistenţă şi o capacitate de întindere foarte bună, de asemenea o mare putere de încorporare a apei, de la 250—500%.

Însă spre deosebire de excipienţii pe bază de gliceride de semisinteză, cei obţinuţi din uleiuri hidrogenate s-au dovedit nestabili, chiar la adăugarea de antioxidanţi.

Două din bazele de unguent realizate de noi (I şi II) din gliceride de semisinteză datorită caracteristicilor, nesaponificabilul 0,4% şi conţinutul mare în monogliceride 22—30%, pot înlocui cu succes unguentul simplu. Unguentul simplu conţine 10 g lanolină produs de import şi 90 g vaselină şi este larg folosit în farmacii şi în industria de medicamente.

În plus bazele noastre de unguent, spre deosebire de lanolină nu dau incompatibilităţi cu unele săruri de metale grele şi cu boraxul.

Valoarea testului acantozei în cazul unguentului simplu este 1,7—1,8 și corespunde (fig. 1).

Baza de unguent I realizată de noi din gliceride de semisinteză prin asociere cu alți excipienți conduc la o valoare a testului de acantoză 1,25 (fig. 2).

Baza de unguent II are factorul de acantoză 1,30 (fig. 3).

Plantolul are factorul de acantoză 1,55 iar Sonitolul 1,45—150 (fig. 4).

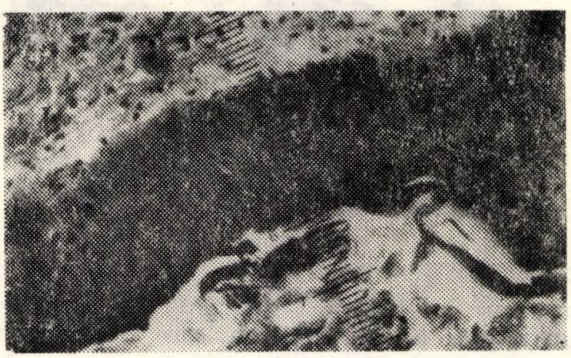


Fig. 1

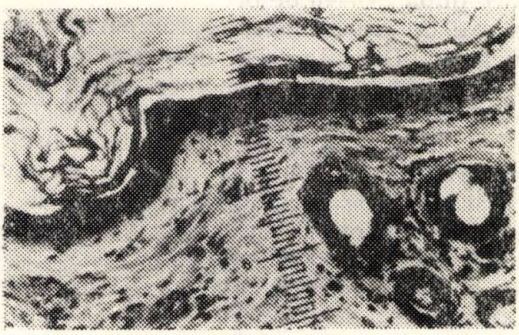


Fig. 2

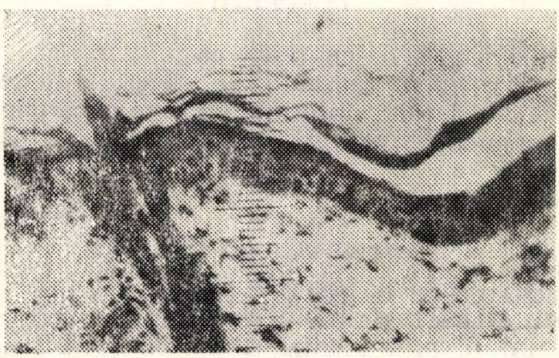


Fig. 3

Pentru a completa imaginea toleranței locale a produselor obținute de noi, s-a determinat și testul epicutanat (testul epidermic sau patch-test) pe om.

În acest scop s-a aplicat baza de unguent de cercetat pe un pătrat de tifon cu latura de 1 cm, care se fixează pe fața anterioară a antebrațului, degresată în prealabil cu alcool, eter sau acetonă. Tifonul se aco-

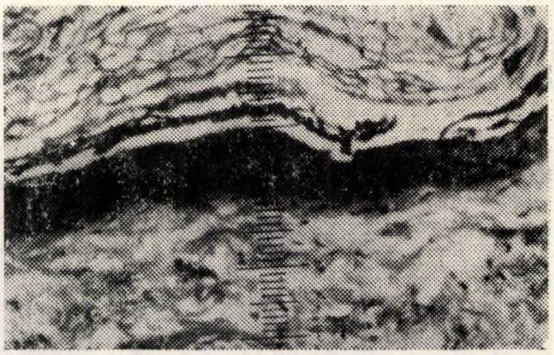


Fig. 4

peră cu celofan, care se fixează, realizînd un pansament oclusiv. Se efectuează și un martor numai cu tifon, care se aplică în aceleași condiții, simetric pe antebrațul opus.

Citirea se face după 24—48 de ore.

Dacă pielea are un aspect normal comparativ cu martorul, testul epicutanat este negativ. Dacă la locul aplicării bazei de unguent apare un eritem, eritem cu vezicule sau cu necroze, testul este pozitiv cu intensități variabile în raport cu intensitatea reacției.

Dacă testul este pozitiv la 90% din subiecți baza de unguent este iritantă și deci contraindicată. Dacă testul este pozitiv la 10% din subiecți înseamnă că reacția de sensibilizare nu ține de baza de unguent ci de reactivitatea persoanelor. Totuși se face mențiunea că în acest caz se va folosi cu multă atenție la persoanele alergice.

Toate bazele de unguent realizate de noi au prezentat testul epicutanat negativ.

CONCLUZII

Din studiile efectuate de noi reiese că :

— Bazele de unguent realizate din gliceride de semisinteză sînt bine tolerate pe piele, deoarece prezintă o foarte bună toleranță.

Bazele de unguent cu uleiuri hidrogenate au o toleranță cutanată bună.

BIBLIOGRAFIE

1. BAN PETRA, MIHĂILESCU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1976, *1*, 33.
2. BAN PETRA, MIHĂILESCU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1976, *2*, 125.
3. MIHĂILESCU MARIA, BAN PETRA, GALBENU P. — *Practica farm.*, 1976, iulie, 83.
4. SCHAAF F., GROSS F. — *Dermatologica*, 1953, 2, 106.

Articol intrat în redacție la 11.VI.1981

Indicele de clasificare : 615.415.7:616.5

SUMMARY

Petra Ban, Maria Mihăilescu, Aristotel Popescu — STUDY ON THE CUTANEOUS TOLERANCE OF CERTAIN OINTMENT BASES WITH INDIGENOUS SEMISYNTHETIC GLYCERIDE AND HYDROGENETAED OILS

A study was carried out on the local tolerance of certain ointment bases prepared from indigenous products and having wide prospects of applicability in the drug industry and pharmaceutical utilization.

Semisynthetic glycerides are well tolerated when applied on the skin as demonstrated by patch and acanthosis tests.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Мария Михэйлеску, Аристотел Попеску — ИССЛЕДОВАНИЯ О ТОЛЕРАНТНОСТИ КОЖИ К НЕКОТОРЫМ БАЗИСНЫМ МАЗЯМ, СОДЕРЖАЩИМ ВОДОРОДИСТЫЕ МАСЛА И ГЛИЦЕРИДЫ ПОЛУСИНТЕЗА, МЕСТНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Изучалась местная толерантность некоторых базисных мазей, местного производства, с широкими перспективами применения в фармацевтике и в промышленности медикаментов.

Глицериды полусинтеза имеют очень хорошую накожную толерантность, как это было продемонстрировано тестированием акантоза и тестированием *patch*.

RECENZIE

TOXICOLOGIE MINERALĂ

Marţian Cotrău, Aurelian Butuc

Editura Ministerului industriei chimice, 1981

Volumul „Toxicologie minerală" elaborat de conf. dr. doc. M. Cotrău, şeful disciplinei de toxicologie de la I.M.F. Iaşi şi de chimist principal Aurelian Butuc, şeful Serviciului de protecţia muncii de la C.F.S. Săvineşti, constituie o realizare remarcabilă în domeniul literaturii toxicologice în ţara noastră.

Cartea bazată pe o documentaţie bogată şi actuală, cuprinde adevărate monografii toxicologice ale metalelor cu utilizare largă şi cu risc toxic accentuat. Sînt prezentate de asemenea informaţii toxicologice preţioase şi despre metalele cu utilizări mai reduse.

Pornind de la clasificarea toxicilor pe criteriile analitice ale lui Ogier, sînt incluse în volum aspectele toxicologice ale acizilor, alcaliilor şi sărurilor minerale oxidante.

Monografiile sînt realizate după un plan unitar care cuprinde toate aspectele toxicologice, starea naturală şi etiologia intoxicaţiilor. O mare extindere este acordată toxicodinamiei, în cadrul căreia se insistă asupra mecanismelor responsabile de declanşarea intoxicaţiei acute sau cronice. Cu aceste date este fundamentată, pe de o parte, simptomatologia intoxicaţiei şi acţiunea toxicilor la nivelul diferitelor organe, iar pe de altă parte, tratamentul specific al intoxicaţiilor, ca şi măsurile de prevenire ale acestora.

O pondere corespunzătoare este acordată toxicologiei analitice calitative. Autorii au inclus în primul rînd, metodele oficiale ale Ministerului Sănătății și Standarde de Stat, ceea ce asigură uniformitate în munca celor ce vor folosi cartea. Utilizarea formulelor chimice ale compușilor descriși, ca și ecuațiile reacțiilor din toxicologia analitică asigură o valoare suplimentară cărții.

În volumul prezentat sînt îmbinate armonios aspectele de toxicologie industrială, ecotoxicologie, toxicologie chimico-legală și toxicologie analitică de urgență, răspunzînd astfel problemelor majore puse specialistului.

Autorii toxicologi cu experiență îndelungată au meritul de a fi utilizat un stil curgător și clar, completat de o iconografie adecvată și adesea sugestivă.

Editura și tipografia au asigurat volumului condiții grafice excelente, iar graficianul a realizat o copertă extrem de sugestivă, privind poluarea mediului cu metale.

„Toxicologia minerală" este utilă unei game largi de specialiști, implicați în acțiunea de combatere a poluării mediului, precum și studenților facultăților de profil.

Felicitînd autorii le urăm să ofere cititorilor noi volume cuprinzînd noutăți de toxicologie.

Prof. dr. doc. *N. I. Ioanid*

Sinteza unor tioureide ale acidului p-clorfenoxiacetic. Nota I

D. Oţeleanu, Maria-Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT

Se prezintă sinteza a 6 tioureide din seria N-(p-clorfenoxiacetil)-N'-[2(5-R-mercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tiouree, obţinute prin condensarea izotiocianatului de p-clorfenoxiacetil cu 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolii în mediu de acetonă anhidră, ca urmare a tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolului.

Noii produşi au fost caracterizaţi prin determinări cantitative de C, H, N, S, iar structura acestora a fost confirmată prin analiză spectrală în I.R.

Tioureide cu eventuală activitate farmacodinamică.

Tiouracil

În lucrări anterioare am prezentat sinteza unor noi derivaţi N,N'-disubstituiţi ai tioureei, în care la un atom de azot se află substituit nucleul 2-(5-R-mercapto-1,3,4,-tiadiazolil), iar la celălalt atom de azot, radicalul fenil (1) sau p-etoxifenil (2).

Cu această ocazie am menţionat importanţa terapeutică a unor derivaţi de tiouree, ca şi activitatea nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic, care intră în constituţia a numeroşi compuşi hipoglicemianţi, tuberculostatici, citostatici etc.

De asemenea, este cunoscută importanţa grupării fenoxiacetil, prezentă în structura unei serii de compuşi, cu diferite proprietăţi.

În cursul cercetărilor întreprinse cu scopul de a mări intensitatea şi durata de acţiune a β-dimetil-aminoetanolului, produs cu acţiune neurostimulantă cunoscută, G. Thuillier şi P. Rumpf au preparat o serie de esteri ai acestui aminoalcool, cu diferiţi acizi. Au obţinut rezultate interesante în special cu esterii acizilor clorfenoxiacetici, cunoscuţi ca regulatori de creştere a vegetalelor (auxine).

Se pare că activitatea neurostimulantă a acestor compuşi este în raport cu acţiunea fitohormonală a acizilor de la care derivă (3—5).

Weintraub, Brown şi Throne (6) studiind acţiunea de regulator a creşterii plantelor a circa 145 de derivaţi ai acidului fenoxiacetic, constată că prezenţa unui halogen în poziţia para a nucleului benzenic este

o condiție esențială pentru o activitate terapeutică crescută, iar ordinea eficacității halogenilor este următoarea :

$$Cl > F > Br > I$$

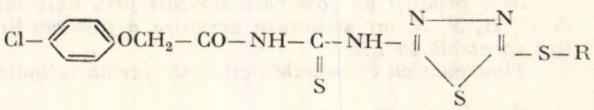
Auxinele și în special acidul p-clorfenoxiacetic stimulează în dozele cele mai mici utilizarea oxigenului în țesuturile vegetale și accelerează creșterea lor.

Ținînd seama de aceste considerente, ca și de rezultatele obținute de noi anterior, ne-am gîndit să unim în aceeași moleculă trei structuri care s-au dovedit active : acidul p-clorfenoxiacetic, tioureea și 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolul, în ideea obținerii unor compuși, care să posede sau să cumuleze acțiunea farmacodinamică a acestora.

În cadrul cercetărilor noastre am preparat tioureide, tratînd 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolul cu clorura acidului p-clorfenoxiacetic și tiocianat de amoniu, în mediu de acetonă anhidră (fără separarea p-clorfenoxiizotiocianatului) (7—9), ca urmare a tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4,-tiadiazolului (10, 11).

Am sintetizat astfel un număr de 6 compuși din seria N-(p-clorfenoxiacetil)-N'-[2-(5-R-mercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tiouree, pe care nu i-am găsit citați în literatura pe care am consultat-o și care sînt prezentați în tabelul I.

Tabelul I



Nr. / R	Formula moleculară / Greutatea moleculară	Rdt %	Pt°C / Solvent de recristalizare	N% c/g	S % c/g
1—CH_3	$C_{12}H_{11}ClN_4O_2S_3$ / 374,76	65	223—244 / Etanol dil.	14,94 / 14,90	25,66 / 25,61
2—C_2H_5	$C_{13}H_{13}ClN_4O_2S_3$ / 388,77	60	201 / Etanol dil.	14,40 / 14,28	24,74 / 24,69
3—n.C_3H_7	$C_{14}H_{15}ClN_4O_2S_3$ / 402,78	68	160° / Etanol dil.	13,90 / 13,79	23,88 / 23,79
4—i.C_3H_7	$C_{14}H_{15}ClN_4O_2S_3$ / 402,78	68	155° / Etanol dil.	13,90 / 13,86	23,88 / 23,79
5—n.C_4H_9	$C_{15}H_{17}ClN_4O_2S_3$ / 416,79	59	160° / Etanol dil.	13,44 / 13,35	23,08 / 22,97
6—i.C_4H_9	$C_{15}H_{17}ClN_4O_2S_3$ / 416,79	64	110° / Etanol dil.	13,44 / 13,38	23,08 / 22,95

După cum rezultă din tabel, valorile obținute la determinările cantitative se încadrează în limitele erorilor experimentale admisibile.

Confirmarea structurii dedusă prin sinteză s-a efectuat prin analiză spectrală în I.R., utilizînd tehnica pastilării în bromură de potasiu.

Astfel, spectrele obținute au pus în evidență prezența în structura acestor compuși a diferitelor grupări caracteristice, active în I.R.

În figurile 1 și 2 sînt prezentate spectrofotogramele produșilor 1 și 2 din tabel, celelalte fiind similare.

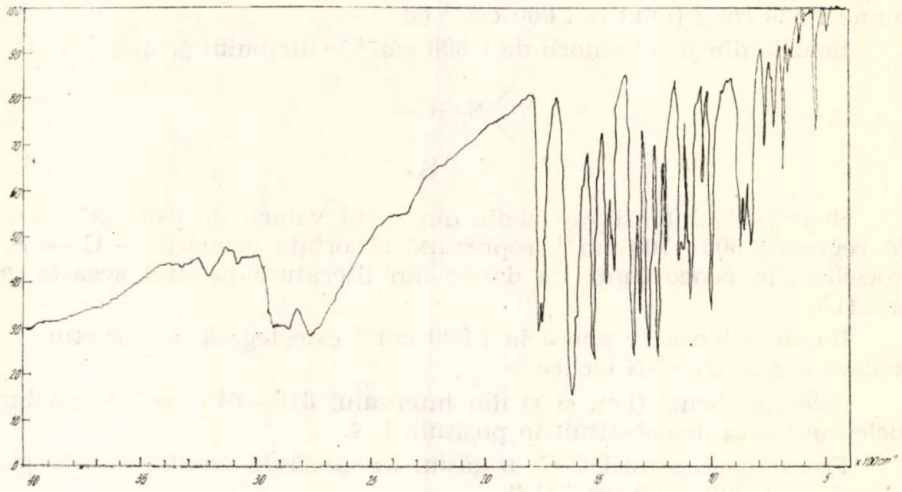


Fig. 1

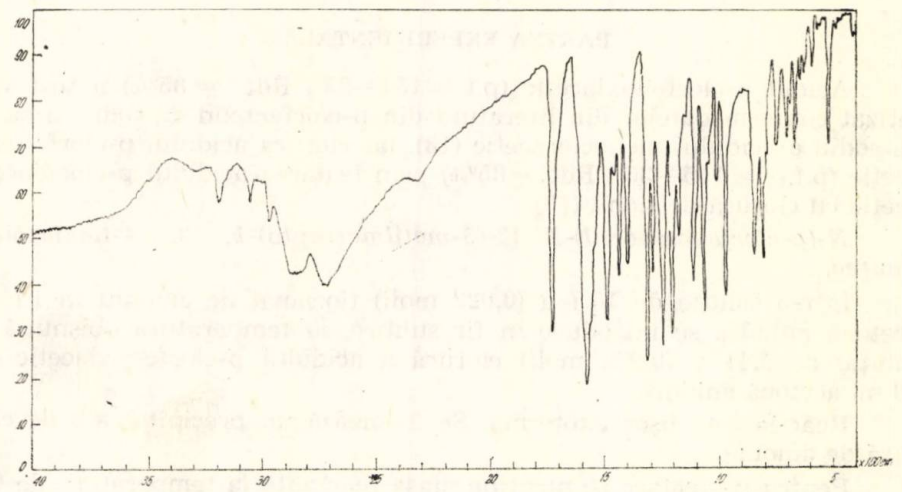


Fig. 2

În spectrele compușilor tiadiazolici substituiți, preparați de noi se găsesc 3 benzi: 1 500 cm^{-1} (intensă), 1 400 cm^{-1} (medie), 1 200—1 256 cm^{-1} (intense), valori care reprezintă cele 3 moduri de vibrație ale heterociclului 1, 3, 4-tiadiazolic, în concordanță cu datele din literatură (12).

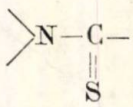
De asemenea mai apare o bandă slabă, caracteristică vibrației de deformare a acestui nucleu la 525 cm^{-1} (13).

La $\lambda = 3\,200$ cm^{-1} apare o bandă de absorbție slabă (cot), caracteristică vibrației δ-NH (din tiouree) (13, 14).

Vibrațiile de deformație δNH apare la 1 590—1 620 cm^{-1} (bandă intensă) și la 650—800 cm^{-1} (i. s.), iar vibrațiile de valență ν C-N apar la 1 030—1 190 cm^{-1} (benzi i. și i.m.) (14, 16).

Gruparea > C=S (din tiouree) este evidențiată prin două benzi și anume 1 520 cm^{-1} (i.m.) și 1 060 cm^{-1} (s).

Benzile din jurul valorii de 1 300 cm^{-1} le atribuim grupării



Benzile de intensitate medie din jurul valorii de 840 cm^{-1} și cele din regiunea 600—700 cm^{-1}, reprezintă absorbția grupării — C — S — exociclice, în concordanță cu datele din literatură privind această grupare (15).

Banda intensă ce apare la 1 590 cm^{-1} este legată de structura moleculară a grupării C-N ciclice.

Cele trei benzi (i.m. și s) din intervalul 810—840 cm^{-1} le atribuim nucleului benzenic substituit în pozițiile 1, 4.

Frecvența legăturii C-Cl o găsim în spectrele noastre sub forma a 2 benzi (s) la 600—700 cm^{-1} (16).

Radicalii alchilici de la gruparea tioetherică sînt evidențiați prin 2 benzi intense la 1 314 și 1 328 cm^{-1} (16—17).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Acidul p-clorfenoxiacetic (p.t = 154—55°, Rdt = 85%) a fost sintetizat conform datelor din literatură din p-clorfenoxid de sodiu și sarea de sodiu a acidului monocloracetic (18), iar clorura acidului p-clorfenoxiacetic (p.f.$_{15}$ = 135—36°, Rdt = 85%) prin tratarea acidului p-clorfenoxiacetic cu clorură de tionil (19).

N-(p-clorfenoxiacetil)-N'-[2-(5-metilmercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tiouree.

Într-o soluție de 16,7 g (0,022 moli) tiocianat de amoniu în 10 ml acetonă anhidră se introduce în fir subțire, la temperatura obișnuită, o soluție de 3,41 g (0,022 moli) clorură a acidului p-clorfenoxiacetic în 10 ml acetonă anhidră.

Reacția este ușor exotermă. Se formează un precipitat alb de clorură de amoniu.

Pentru perfectare se menține masa reactantă la temperatura de 60° (pe baie de apă) timp de 1 oră.

După răcire, se filtrează pentru îndepărtarea clorurei de amoniu. Peste soluția galben-roșiatică obținută se adaugă în porțiuni mici o soluție de 3,23 g (0,022 moli) de 2-amino-5-metil-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol în 10 ml acetonă anhidră.

După un repaus de 12 ore la temperatura camerii, se îndepărtează solventul prin distilare la presiunea scăzută și rezultă un lichid uleios, care cristalizează la rece în timp.

Produsul brut se izolează prin filtrare și se recristalizează din etanol 70%.

Se obţin 2,43 g compus 1 cu p.t. = 224°, Rdt = 65%

$C_{12}H_{11}ClN_4O_2S_3$ N% calc : 14,94 ; S% calc : 25,66

Gr. moleculară = 374,76 N% găsit : 14,90 ; S% găsit : 25,61

Ceilalţi compuşi au fost sintetizaţi urmînd aceeaşi metodă, cu schimbarea numai a intermediarului 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol.

CONCLUZII

S-au sintetizat 6 compuşi noi din seria N-(p-clorfenoxiacetil-N'-[2-(5-R-mercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tiouree, prin condensarea izotiocianatului de p-clorfenoxiacetil cu 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolii în mediu de acetonă anhidră.

Structura compuşilor a fost verificată prin analiza cantitativă elementară şi confirmată de spectrografia în I.R.

BIBLIOGRAFIE

1. OŢELEANU D., DIMITRIU MARIA-AGNES, BĂDĂU ELENA — *Farmacia (Buc.)*, 1981, 1.
2. OŢELEANU D., DIMITRIU MARIA-AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1981 (sub tipar).
3. RUMPF P., THUILLIER G. — Bv. Fr. M. 398/1962 ; C. A., 1962, *57*, 13, 16786Se.
4. THUILLIER G., RUMPF P., THUILLIER J. — *C. R. Soc. (Paris)*, 1959, *249*, 2081.
5. DEYSSON G. — *Prod. Pharm.*, 1962, *17*, 2, 62.
6. WEINTRAUB R. L., BROWN J. W., THRONE A. J. — *J. Agr. Food. Chem.*, 1954, 2, 996 ; C. A., 1954, *48*, 22, 14083 d.
7. COHEN V. I., RUYNAUD P., MOREAU R. C. — *Bull. Soc. Chim.*, 1964, 10, 3158—3161.
8. LUU DUC CUONG — Biologie medicale, 1970, LIX, 6, 472—561.
9. * * * — Organic Synthesis, New York, 1962, III, 735.
10. OŢELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, 8, 485.
11. OŢELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, 9, 525—532.
12. KATRITZKY A. R. — Physical Methods in Heterocyclic chemistry Acad. Pres., New York, 1963, 2, 232.
13. SBRANA G., GINAMMESCHI M. — *Spectrochim. Acta*, 1966, 22, 517.
14. BELLAMY L. J. — The infrared Spectra of Complex Molecules, London 1959, New York, 1966, 95.
15. NAKANISHI KOJY — Infrared absorption spectroscopy — *Practical*, Tokyo, 1964, 216.
16. POGANY J., BANCIU M. — Metode fizice în chimia organică, Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1972, 113—114.
17. AVRAM MARGARETA, MATEESCU GH. — Spectroscopia în infraroşu, Ed. tehn. Buc., 1966, 271—272.

18. FRIDMAN S. G. — *Zhur. obschei khim.*, 1954, *24*, 642—654 ; C. A., 1955, *49*, 9, 6231b.

19. MINTON TH. H., STEPHEN H. — *J. Chem. Soc.*, 1922, *121*, 1 598.

Articol intrat în redacție la 11.IV.1981

Indicele de clasificare : 615.771.7—012

SUMMARY

D. Oțelcanu, Maria-Agnes Dimitriu — SYNTHESIS OF SOME p-CHLORPHENOXYACETIC ACID THIOUREIDS. NOTE I.

The authors report on the synthesis of 6 thioureids of the N-(p-chlorphenoxyacetyl)-N'-[2(5-R-mercapto)-1, 3, 4-thiadiazolyl]-thiourea, obtained by condensation of p-chlorphenoxyacetyl isothiocyanate with 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-thiadiazols in anhydric acetone medium, as the consequence of tautomerization in aminic form of 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-thiadiazol.

The new products were characterized by quantitative C, H, N, S, determinations and their structure was confirmed by spectral analysis in infrared light.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Мария-Агнес Димитриу — СИНТЕЗ ТИОУРЕИДОВ p-ХЛОРФЕНОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ. ЧАСТЬ I

Представлен синтез шести тиоуреидов серии N-(p-хлорфеноксиацетил)-N'-[2(5-R-меркапто)-1,3,4-тиадиазолил-тиомочевина, полученные путем конденсации изотиоцианата p-хлорфеноксиацетила с 2-амино-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазолилом в ацетоновой обезвоженной среде, вследствие таутомеризации в аминной форме 2-амино-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазола.

Новые производные характеризовались количественным определением C, H, N, S, а их структура подтверждалась спектральным анализом I.R.

Cercetări în legătură cu stabilitatea și activitatea terapeutică a unor unguente hidrofile cu sulfat de neomicină

Gh. Suciu, Laurenția Ilea, V. Chiorean, Marcela Ene, N. Maier, E. Făgărășan, L. Pop

Disciplinele de tehnică farmaceutică, microbiologie, Clinica dermatologică, biofizică farmaceutică, Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT *S-au studiat trei unguente hidrofile cu sulfat de neomicină 1%. S-a urmărit capacitatea de cedare a antibioticului din unguente și modificarea activității antibiotice în timp, microorganismul testat fiind* Baccilus subtilis *2589.*

Unguentele studiate au o capacitate de cedare de 87—93%, deci foarte bună comparativ cu un unguent conținînd același antibiotic într-o bază grasă, care cedează 58%. Activitatea antibioticului în timp este bine conservată în aceste unguente, după 12 luni de conservare înregistrîndu-se pierderi de 4—7%. Efectele terapeutice sînt deosebit de favorabile în unele forme de acnee, evidențiindu-se o scădere marcată a seboreei, reducerea elementelor papuloase și papulonodulare.

Neomicine
Unguente
Activitate actibacteriană

Terapia cu unguente a afecțiunilor cutanate presupune pe lîngă utilizarea unei game variate de antibiotice, asigurarea unei concentrații locale ridicate, ca expresie a unui grad înalt și rapid de cedare a antibioticelor din baze. Obținerea unor astfel de concentrații nu se poate realiza prin administrarea per orală sau parenterală, motiv pentru care folosirea unguentelor cu antibiotice în terapia infecțiilor cutanate capătă o extindere tot mai mare.

Pe baza acestor considerente în cercetările noastre anterioare neam preocupat de condiționarea unor antibiotice în baze hidrofile sau hidrosolubile, acestea fiind considerate cele mai corespunzătoare sub raportul cedării (1, 2, 3, 5, 8, 9, 10, 11).

Cercetarea prezentă se referă la studiul condiționării și comportării sulfatului de neomicină, un antibiotic frecvent utilizat în formulări locale (5, 6, 7).

MATERIAL-METODĂ

Cercetările le-am efectuat pe trei unguente cu sulfat de neomicină, concentrația 1%, preparate cu baze hidrofile și hidrosolubile elaborate de noi. În compoziția acestora intră hidrogeluri a unor compuși macromoleculari, polietilenglicoli alături de care s-au asociat substanțe lipofile care asigură structura scheletică a unguentelor.

Unguentele cu sulfat de neomicină (U_I, U_{II}, U_{III}) au fost studiate sub diferite aspecte : determinarea capacității de cedare a antibioticului, stabilitatea în timp funcție de modul de conservare, date privind reologia unguentelor, eficiență terapeutică.

Pentru determinarea capacității de cedare a sulfatului de neomicină și modificarea activității antibiotice a unguentelor pe parcursul conservării am utilizat metoda difuzimetrică în cilindrii Heatly folosind ca microorganism test, Baccilus subtilis 2589 (12).

Drept element de referință am utilizat sulfatul de neomicină substanță (Bayer). Valorile zonelor de inhibiție a probelor au fost comparate cu cele ale substanței de referință și apoi exprimate procentual.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Din valorile zonelor de inhibiție, cît și din exprimarea procentuală a cedării antibioticului din unguente (tabelul I, graficul din fig. 1) se desprinde faptul că, în comparație cu martorul (M), cedarea sulfatului de neomicină din bazele formulate și elaborate de noi este cuprinsă între 87—93%. Se evidențiază în special capacitatea bună de cedare a unguentului I (93%) și a unguentului II (90%) ; unguentul III cedează 87%, o cedare ceva mai mică datorită unor componente grase din formulă. Cedarea din unguentele hidrofile cu neomicină este net superioară cedării aceluiași antibiotic condiționat într-un unguent cu bază (U_{IV}). În acest din urmă caz antibioticul se eliberează doar 58%.

Tabelul I

Capacitatea de cedare a sulfatului de neomicină din unguente

Denumirea preparatului	Valoarea zonei de inhibiție (mm)	Procentul de cedare
Sulfat de neomicină (Bayer) martor	16	100
Unguent I cu sulfat de neomicină	15	93
Unguent II cu sulfat de neomicină	15	90
Unguent III cu sulfat de neomicină	14	87
Unguent IV cu sulfat de neomicină în baza grasă (ung. cetilicum)	10	58

Unguentele cu sulfat de neomicină au fost conservate în timp și urmărite pe parcurs sub aspectul stabilității lor. Determinînd microbiologic prin aceeași metodă activitatea antimicrobiană a unguentelor, se poate remarca conservarea bună în timp a acestor unguente hidrofile, în special la + 4°C (tabelul II). Astfel activitatea antibiotică a unguentului III (graficul din fig. 2), după 6 luni de la preparare rămîne nemodificată (100%) ; după un an își păstrează activitatea antibiotică în proporție de 96,8%, iar la 24 luni 93,7%. Urmărind pe acest grafic activitatea anti-

Tabelul II

Stabilitatea în timp a unguentelor cu neomicină

Denumirea	Martor		Conservare 20–22°C												Conservare +4°C									
			1 lună		2 luni		3 luni		6 luni		12 luni		24 luni		1 lună		2 luni		3 luni		6 luni		12 luni		24 luni	
	z.i.$_1$	%	z.i.	%	z.i.	%	z.i.	%	z.i.	%	z.i.	%	z.i.	%	z.i.	%	z.i.	%	z.i.	%	z.i.	%	z.i.	%	z.i.	%
Neomicină sulfat (Bayer) martor	1,6	100																						
Ung. I. cu sulfat de neomicină			16	100	16	100	15	95,7	14	87,5	13	76	11	62	16	100	16	100	15,5	96,8	15	93,7	14	87,5	13	76
Ung. II cu sulfat de neomicină			16	100	16	100	15	93,7	14,5	90	14	87,5	13	76	16	100	16	100	16	100	15,5	96,8	15	93,7	14	87,5
Ung. III cu sulfat de neomicină			16	100	16	100	16	100	15	93,7	15	93,7	14	87,5	16	100	16	100	16	100	16	100	15,5	96,8	15	93,7

z.i.$_1$ = zona de inhibiție.

Capacitatea de cedare a unguentelor cu sulfat de neomicină

Fig. 1. — Capacitatea de cedare a unguentelor cu sulfat de neomicină

biotică a unguentului II conservat la aceeași temperatură +4°C după 3 luni practic nu suferă modificări. În intervalul de la 6—12 luni de conservare acest unguent înregistrează o scădere de 3%. După 24 luni pierderea este mai evidentă (12%).

Pentru unguentul I (graficul din fig. 3) această activitate la +4°C este foarte bună timp de 6 luni (95%) ; după acest interval scăderile sînt mai accentuate, 13% la un an și 24% după 2 ani.

Unguentele cu neomicină păstrate la temperatura camerei prezintă o stabilitate bună. Cel mai bine își conservă activitatea unguentul III, care așa după cum se observă în graficul din fig. 2 se situează la 93,7% după 12 luni. Unguentul I și II conservă integral (100%) activitatea antibiotică timp de 2 luni ; după acest interval se înregistrează scăderi mai pronunțate în special la unguentul I (graficul din fig. 3). Pe baza acestor date se pot face aprecieri asupra valabilității optime a unguentelor cu neomicină ; pentru cele conservate la +4°C, 12 luni unguentul II și III,

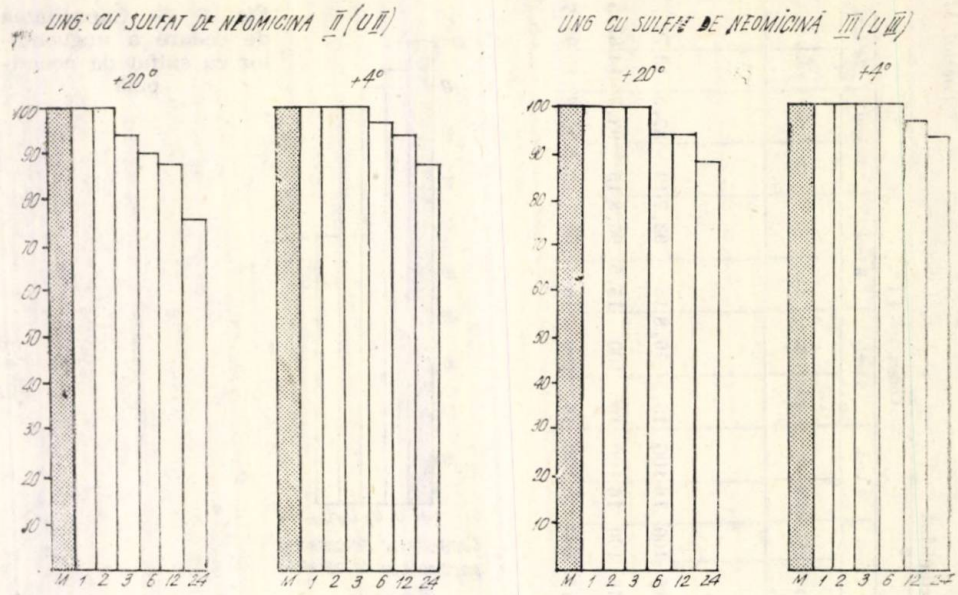


Fig. 2

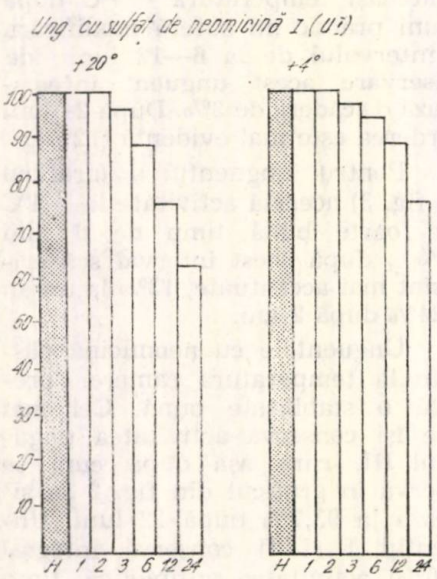


Fig. 3

6 luni unguentul II și 3 luni unguente păstrate la 20—22°C se pot considera terapeutic active timp de 12 luni în cazul unguentului III, 6 luni unguentul II și 3 luni unguentul I. Trebuie să relevăm faptul că, deși unguentele I și II au o limită de conservabilitate mai mică decît celelalte, ele posedă în schimb o capacitate de cedare foarte bună, ceea ce este esențial din punct de vedere terapeutic.

Pentru studiul comportamentului reologic al unguentelor cercetate am determinat capacitatea de întindere prin metoda Objeda-Arbusa (citat 4) și curbele de curgere. Din valorile capacității de întindere se observă că unguentele posedă o bună capacitate de întindere, mai marcantă îndeosebi la unguentele I și III. Pe parcursul conservării valorile extensometrice suferă unele modificări, în sensul unei ușoare scăderi a capacității de întindere ca de exemplu unguentul II (graficul din fig. 4) și mai accentuată la unguentul III (graficul din fig. 5). Curbele de curgere demonstrează că unguentele se comportă ca și geluri plastice tixotrope (graficul din fig. 6).

Dintre cele trei unguente cu neomicină, unguentul III, cel care are o conservare mai îndelungată a fost experimentat clinic pe 23 cazuri

(16 femei și 7 bărbați) media de vîrstă 24 de ani, în majoritate din mediu urban.

Unguentul s-a aplicat de 2 ori pe zi în strat subțire cu masaj local lejer în :

— acnee papulo-pustuloasă	13 cazuri
— acnee comedoniana	3 cazuri
— acnee furunculoid-nodulară	5 cazuri
— acnee rozacee	1 caz
— foliculite stafilococice ale feței	1 caz

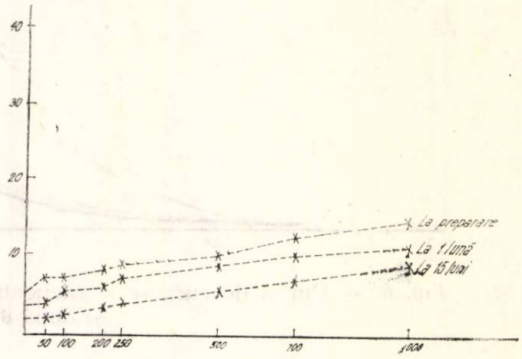


Fig. 4. — Capacitatea de întindere a unguentului II cu neomicină

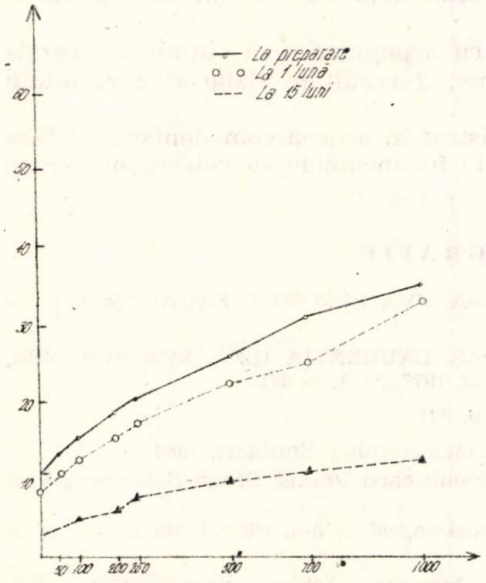


Fig. 5. — Capacitatea de întindere a unguentului III cu neomicină

Aplicarea unguentului nu s-a interferat cu nici o medicație locală sau generală. În urma aplicării la nici un caz din lot nu s-au semnalat fenomene de intoleranță locală, reacții alergice sau iritative. După aplicare în medie de 14 zile s-a constatat o reducere a fenomenelor inflamatorii locale, a congestiei active perilezionale ; o reducere a elementelor papuloase și papulonodulare, dar mai ales dispariția destul de promptă

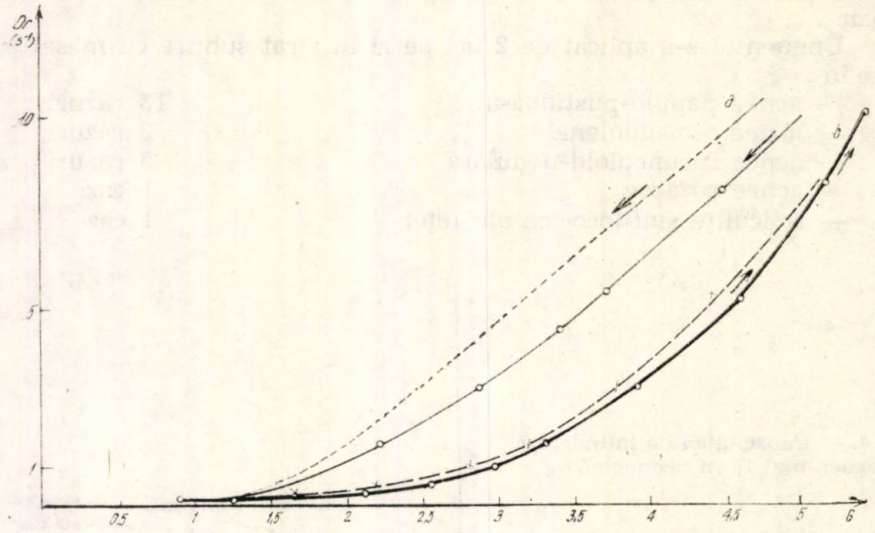


Fig. 6. — Curba de curgere a unguentului III cu neomicină la preparare (a) și după 6 luni (b)

a pustulelor. Acțiunea asupra fluxului sebaceu și a comedoanelor este mediocră. Rezultate pozitive se întrevăd deja după 3 zile de tratament și eficiența este progresivă.

În urma aplicării unguentului cu neomicină s-au obținut : 8 rezultate foarte bune ; 11 rezultate bune ; 2 rezultate slabe și 2 rezultate dubioase sau nule.

Rezultate mai slabe s-au înregistrat în acneea comedoniană cu flux sebaceu marcat, precum și în formele furunculoide cu colecții purulente deja constituite.

BIBLIOGRAFIE

1. BAN I., SUCIU GH., LAURENȚIA ILEA, EVA BERGNER, FĂGĂRĂȘAN E. — *Practica farm.*, 1977, 2, p. 75.
2. BAN I., SUCIU GH., VIORICA FILIPAȘ, LAURENȚIA ILEA, EVA BERGNER, POP L., FĂGĂRĂȘAN E. — *Farmacia*, 1977, *25*, 1, p. 321.
3. BAN PETRA — *Farmacia*, 1967, *15*, 6, p. 321.
4. GSTIRNER F. — Einführung in die Arzneibereitung, Stuttgart, 1968.
5. * * * — Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Berlin-Heidelberg-New York, 1967, *1*, 7.
6. HOOVER E. J. — Dispensing of medication, ed. a 8-a, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 1976.
7. * * * — Remington's Pharmaceutical Sciences, Easton, Pennsylvania, 1970, p. 1 218.
8. SAVOPOL E. și colab. — *Farmacia*, 1966, *14*, 5, p. 277.
9. SUCIU GH. și colab. — Cercetări comparative asupra cedării și activității antibiotice a sulfatului de neomicină și propionatului de eritromicină condiționate în unguente emulsii U/A ; Al VII-lea Congres național de farmacie, București, 25-27.X.1979, în volum, p. 208.
10. SUCIU GH. și colab. — Cercetări în legătură cu stabilitatea sulfatului de neomicină condiționat în unguente cu baze hidrofile ; Al VII-lea Congres național de farmacie, București, 25-27.X.1979, în volum, p. 248.

11. SUCIU GH. şi colab. — Cercetări asupra activităţii antibiotice a unor unguente cu cloramfenicol. Al VII-lea Congres naţional de farmacie, Bucureşti, 25-27.X.1979, în volum, p. 484.
12. * * * — *Farmacopeea Română*, ed. a 9-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

Articol intrat în redacţie la 21.II.1981.

Indicele de clasificare : 615.779.93—014.157

SUMMARY

Gh. Suciu, Laurenţia Ilea, V. Chiorean, Marcela Ene, N. Maier, E. Făgărăşan, L. Pop — STUDY OF THE STABILITY AND THERAPEUTICAL ACTIVITY OF SOME HYDROPHIL OINTMENTS WITH NEOMYCIN SULFATE

In a study on three hydrophil ointments with neomycin sulfate 1%, the authors determined the antibiotic release potential of the ointments and the modification of antibiotic activity with time, tested on *Baccilus subtilis* 2589.

The ointments studied had a release capacity of 87—93%, therefore superior to the ointment containing the same antibiotic in a fatty base which yields only 58%. Antibiotic activity is well conserved with time in the hydrophil ointments decreasing by about 4—7% after 12 months storage. The therapeutical effects are particularly favourable in some forms of acnea, with marked decrease of seborrhea and reduction of the papular and papulonodular elements.

РЕЗЮМЕ

Г. Сучу, Лауренция Илея, В. Киорян, Марчела Эне, Н. Майер, Е. Фэгэрэшан, Л. Поп— ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ СО СТАБИЛЬНОСТЬЮ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НЕКОТОРЫХ ГИДРОФИЛЬНЫХ МАЗЕЙ С СОДЕРЖАНИЕМ СУЛЬФАТА НЕОМИЦИНА.

Изулалось три гидрофильных мази с содержанием сульфата неомицина. Исследовались способность воздействия антибиотика в мази и изменение воздействия антибиотика во времени. Тетированным микроорганизмом был *Baccilus subtilis* 2589.

Исследуемые мази имеют способность к воздействию в 87-93, что является очень положительным по сравнению с мазью, содержащей тот же антибиотик, в жировом базисе, который оказывает воздействие на 58%. Воздействие антибиотика во времени хорошо консервируется в этих мазях: спустя 12 после консервирования, отмечаются потери в 4—7%. Терапевтические эффекты особенно благоприятны в некоторых формах акне, выявляется значительное ослабление себорреи, уменьшение папулезных и папулоузловых элементов.

REFERATE

STUDIUL TRANSFORMĂRILOR POLIMORFE ALE SULFANILAMIDEI ÎN CURSUL FABRICĂRII COMPRIMATELOR, **O. Cruaud, D. Duchêne, F. Puisieux, A. Chauvet, J. Masse,** J. pharm. Belg., 1981, 36, 1, 15—20

Autorii lucrării au studiat prin analiza calorimetrică diferenţială transformările polimorfe ale sulfanilamidei şi care pot surveni în cursul fabricării comprimatelor. Studiul s-a executat pe 3 direcţii : granularea, compresiunea şi adaus de excipient, luînd în considerare operarea cu substanţa ca atare şi modificările suferite ulterior.

Comprimarea a fost executată înainte şi după granularea umedă cu apă. Amestecul de sulfanilamidă şi fosfat dicalcic a fost comprimat înainte şi după granulare.

Din experimentările efectuate a rezultat că granularea umedă și probabil înmuierea, ca și comprimarea antrenează transformări polimorfe. Diluantul folosit protejează într-o oarecare măsură sulfanilamida de transformări polimorfe în cursul înmuierii. Cea mai mare influență o are comprimarea.

Oricare ar fi produsul folosit, ca atare sau adiționat de diluant, înmuiat sau nu, diferitele termograme prezintă aceleași transformări.

I. Popa

INFLUENȚA UNOR ADITIVE ASUPRA PROPRIETĂȚILOR DE REZISTENȚĂ MECANICĂ A FILMELOR IZOLATE DE HIDROXIPROPILMETILCELULOZĂ, **J. P. Delporte**, J. pharm. Belg., 1981, 36, 1, 27—37

S-a studiat influența încorporării plastifianților, a propilenglicolului și PEG 400, ca și a oxidului de titan asupra rezistenței filmelor de hidroxipropilmetilceluloză & cP, urmărindu-se sarcina de rupere, alungirea la rupere, elasticitatea și limita de deformare elastică.

Cînd sînt plastifiate, sarcina de rupere și alungire sînt diminuate, filmele devenind moi, puțin rezistente. Adăugarea de oxid de titan provoacă o micșorare a sarcinii de rupere și o mărire a elasticității, filmele devenind mai puțin flexibile și mai casante. Proprietățile mecanice devin acceptabile și acestea se obțin cînd se adaugă un plastifiant, mai ales propilenglicol 10%, chiar cînd se folosesc proporții pînă la 50% de oxid de titan.

I. Popa

LAXATIVE NATURALE ANTRACHINONICE : **medicamente vechi cu utilizare modernă**, F.H.I. van OS

Drogurile mai comun folosite și mai bine cunoscute, prevăzute de farmacopeele europene sînt fructul și foile de Senna, scoarța de Frangula, Cascara, și rădăcina de Rheum. Substanțele antrachinonice se găsesc ca agliconi ai glicosizilor. Alături de O-glicozizi se mai găsesc C-glicozizi. O-glicozizii sînt hidrofilici, agliconii lor lipofilici și C-glicozizii au o poziție intermediară ; primii sînt hidrolizați de mediul acid sau enzime, ceea ce nu este cazul cu C-glicozizii.

S-a sugerat că antrachinonele modifică considerabil compoziția și cantitatea de electroliți și apă. Astăzi este acceptat faptul că glicozizii în intestine sînt hidrolizați și agliconii liberi își manifestă acțiunea.

Pe lîngă formulele chimice ale antrachinonelor naturale, sînt descrise și diferențele între drogurile antrachinonice, atît în ceea ce privește natura compușilor, cît și efectele lor laxative.

I. Popa

Aplicarea metodei rezonanței magnetice nucleare în impulsuri pentru studiul variației timpului de relaxare spin-rețea T_1, la ficatul de șobolan intoxicat

Denisa Mihele, Elena Cristea, St. Tămășdan, V. Mihele

Disciplina de chimie medico-sanitară (șef de disciplină : prof. dr. Șt. Tămășdan), Facultatea de farmacie I.M.F. București

REZUMAT

S-a determinat timpul de relaxare spin-rețea T_1 la ficatul de șobolan. S-au folosit 100 de șobolani de ambele sexe, de greutăți diferite, normali și tratați cu diferiți toxici hepatici.

S-a constatat că există o variație semnificativă a valorilor medii ale timpului de relaxare spin-rețea T_1 la animalele sănătoase față de cele intoxicate.

În paralel s-a determinat activitatea GOT și GPT seric la toate animalele și s-au comparat variațiile apărute în activitatea enzimatică cu variațiile timpului de relaxare spin-rețea T_1.

Hepar *Spectrografie*
Intoxicație *Șobolan*

Rezonanța magnetică nucleară (R.M.N.) este o formă de spectroscopie bine adaptată studiului structurii și dinamicii moleculare. Aplicarea în domeniul biologiei și al medicinii poate da informații privitoare la modificările chimice și structurale care sînt implicate în funcția biochimică.

Cercetările prin R.M.N. în biologie și medicină prezintă unele avantaje față de alte metode de investigare, putînd da răspuns la o mare varietate de probleme legate de studiul substanței vii.

Interesul pentru aceste studii a crescut simțitor în ultimii ani, mai ales în urma apariției unor lucrări (2—6) care au pus în evidență deosebiri nete, din punct de vedere al parametrilor de rezonanță magnetică nucleară, între țesuturile normale și cele maligne. Aceste creșteri au condus la posibilitatea explorării punct cu punct a unui organism sănătos sau bolnav, a diferențierii timpilor de relaxare sau a densității de protoni, în vederea diferențierii țesuturilor sănătoase de cele patologice.

S-a stabilit că parametrul R.M.N. cel mai sensibil la modificări fiziologice este tmpul de relaxare spin-rețea T_1. Acest timp caracterizează revenirea la echilibru termodinamic a sistemului de nuclee magnetice,

după ce acest echilibru a fost perturbat. Magnetizarea M, paralelă cu cîmpul magnetic extern M_0, evoluează conform relaţiei :

$$M(t)=M_0(1-e^{-t/T_1}).$$

Spectroscopia prin R.M.N. în impulsuri oferă o cale directă de măsurare a acestei mărimi.

Un prim impuls de radiofrecvenţă de 90° distruge magnetizarea de echilibru M_0, iar un al doilea impuls de 90°, de inspecţie, produce un semnal de inducţie liberă, proporţional cu magnetizarea M(t) în acel moment.

Spectrometrul AREMI-78 este prevăzut cu un program de măsurare automată a evoluţiei magnetizării.

Programul constă din aplicarea unei perechi de impulsuri de radiofrecvenţă de 90°. Intervalul de timp t dintre cele două impulsuri creşte automat, liniar sau exponenţial, iar semnalul de inducţie liberă rezultat după al 2-lea impuls este acumulat la una din cele 16 adrese ale memoriei spectrometrului. Din curba M (t) se deduce valoarea T_1 cu ajutorul formulei :

$$T_1 = \frac{t_2-t_1}{S_1-S_2}$$

unde prin indicii 1 şi 2 se notează două puncte alese pe dreapta S funcţie de timp.

PRINCIPIUL METODEI

S-a folosit programul 2 care determină automat timpul de relaxare spin-reţea T_1. Programul oferă o succesiune de 16 perechi de impulsuri de 90° avînd intervalul de timp dintre impulsuri automat crescător, linear sau exponenţial, iar intervalul de timp dintre perechi este constant, egal cu perioada de repetiţie.

Legea de variaţie a intervalului de timp dintre perechi este t_0, 2 t_0... 16 t_0 pentru legea lineară de variaţie şi t_0 şi 2 t_0, 3 t_0, 4 t_0, 5 t_0, 9 t_0, 11 t_0, 13 t_0, 15 t_0, 17 t_0, 21 t_0, 25 t_0, 29 t_0, 37 t_0, 45 t_0, pentru legea exponenţială de variaţie.

Această ultimă variantă este mai precisă, conducînd la abateri standard mai mici.

APARATURA FOLOSITĂ

Pentru efectuarea determinărilor s-a utilizat spectrometrul R.M.N. în impulsuri AREMI-78 construit la IFIN-Bucureşti.

Caracteristicile tehnice principale ale instalaţiei sînt următoarele :

— frecvenţa de lucru 25 MHz ;

— lungimea impulsului de 90° într-o bobină cu volum de 1 cm^3 : 2 μs ;

— sensibilitatea receptorului : 1 μv, la un raport semnal-zgomot=1 ;

— timpul mort al receptorului : μs ;

— aparatul conţine un acumulator de date cu 16 adrese ;

— rezultatele apar pe un sistem de afişaj cu 5 cifre.

Programatorul aparatului conţine 6 programe diferite.

Pentru determinarea timpului de relaxare spin-reţea, s-a utilizat programul 2.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au folosit ca toxici hepatici CCl_4 şi alcoolul alilic administrate oral la şobolani albi masculi, cu greutatea cuprinsă între 110 şi 200 g ţinuţi la post 12 ore.

Tratamentul s-a făcut cu CCl_4 soluţie 20% în ulei de floarea soarelui în doză de 2 ml/kilocorp şi cu alcool alilic soluţie apoasă 2% în doză de 1 ml/kilocorp.

După 24 de ore s-au sacrificat animalele prin decapitare şi s-a recoltat sîngele în eprubetele de centrifugă, iar în serul separat s-a determinat activitatea GOT şi GPT.

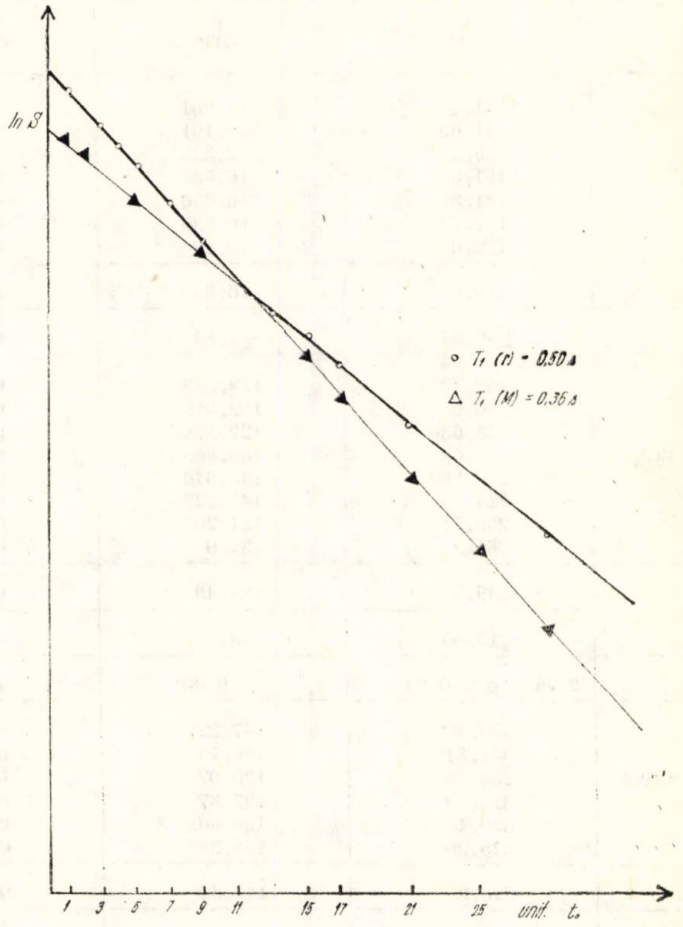


Fig. 1

De la fiecare animal s-a recoltat şi un fragment din lobul median al ficatului şi s-a determinat timpul de relaxare spin-reţea T_1, prin R.M.N. în impulsuri. Un lot de 7 şobolani a servit drept martori.

Activitatea GOT şi cea a GPT au fost determinate conform metodei Bergmeyer (1). Rezultatele obţinute au fost exprimate în unităţi GOT

şi GPT deduse conform indicaţiilor metodei cu ajutorul unei curbe etalon aplicînd metoda celor mai mici pătrate.

Timpul de relaxare spin-reţea T_1 a fost determinat prin introducerea unui fragment din lobul median al ficatului într-o eprubetă şi aducerea acesteia în cîmpul electromagnetic al aparatului. Prin metoda descrisă mai sus s-a determinat curba de variaţie a magnetizării prin 16 puncte, s-au trasat apoi curbele de reprezentare semilogaritmică şi din panta curbelor s-a determinat timpul de relaxare spin-reţea T_1 (fig. 1).

Tabelul I

	U GOT	U GTP	Tip de relaxare T_1
Martori	41,81	10,201	0,2967
	41,60	10,191	0,2906
	155,45	2,325	0,3212
	191,81	16,630	0,3387
	141,81	16,636	0,3595
	132,72	10,536	0,329
	132,0	10,20	0,312
Media	119,6	10,95	0,3211
S.D.	±56,94	±4,84	±0,0239
Intoxicaţi cu CCl_4	262,727	129,338	0,4213
	260,036	132,915	0,4327
	273,636	129,338	0,3876
	273,63	150,805	0,4375
	250,909	143,646	0,4317
	224,54	147,227	0,4128
	260,71	131,20	0,4042
	261,71	131,0	0,4032
Media	259,55	136,49	0,4156
S.D.	±15,00	±8,34	±0,016
	$0,05 > p > 0,02$	$p > 0,001$	$0,01 > p > 0,001$
Intoxicaţi cu alcool alilic	350,90	147,227	0,5010
	341,81	160,10	0,5000
	280,70	130,07	0,4260
	323,09	127,37	0,4706
	330,10	126,80	0,4650
	315,20	158,24	0,437
Media	323,63	141,63	0,4660
S.D.	±24,61	±15,52	±0,0311
	$0,01 > p > 0,001$	$p > 0,001$	$0,01 > p > 0,001$

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În lucrarea de faţă s-a urmărit să se stabilească dacă există o corelaţie între activitatea transaminazelor serice şi timpul de relaxare spin-reţea T_1 efectuat pe ficatul de şobolani.

În urma administrării toxicelor hepatici, după cum era şi normal, activitatea transaminazelor serice a crescut, de la 119,6 la 259,55 U GOT în cazul intoxicării cu CCl_4 şi 323,63 U GOT în cazul intoxicării cu alcool alilic şi de la 10,95 la 136,49 U GPT pentru cei intoxicaţi cu CCl_4 şi la 141,63 U GPT pentru cei intoxicaţi cu alcool alilic (tabelul I).

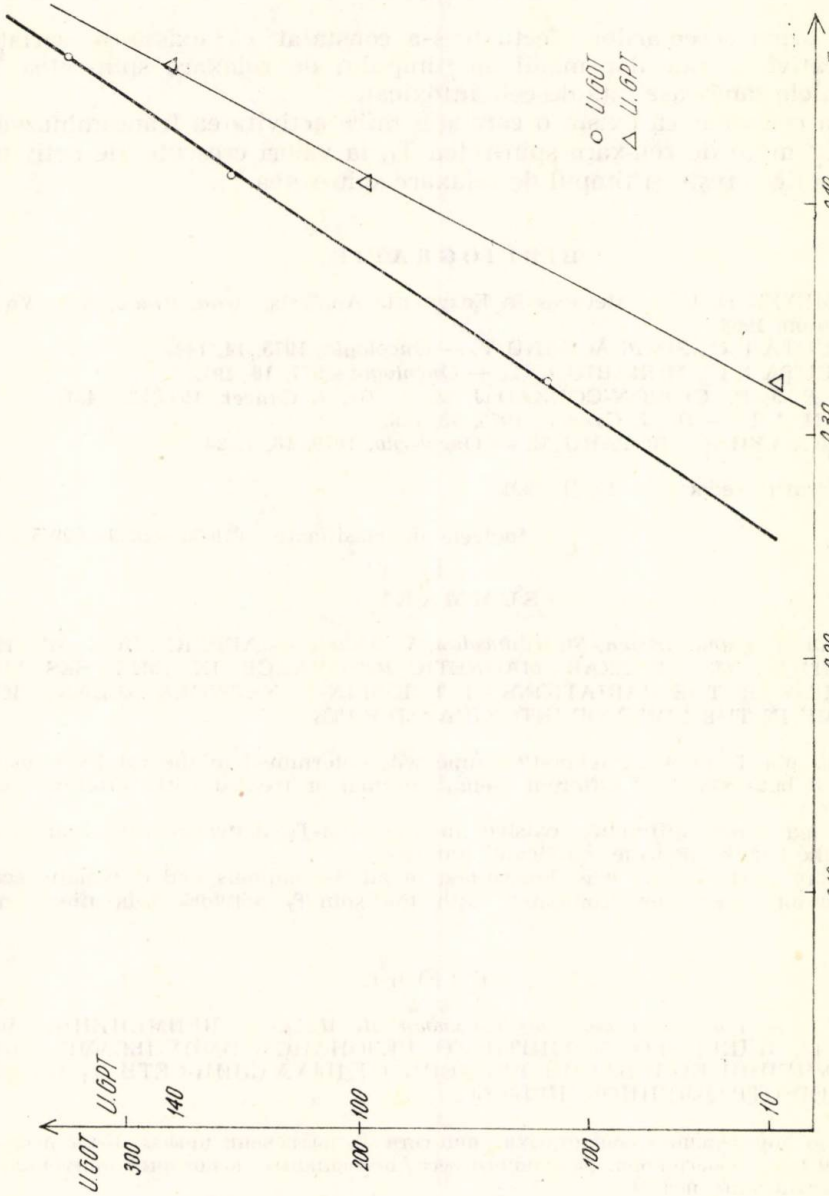


Fig. 2

Se constată de asemenea că există o diferenţă netă între timpul de relaxare spin-reţea T_1 al animalelor martor faţă de cele intoxicate cu CCl_4 sau cu alcool alilic. Animalele martor prezintă o medie a timpului de relaxare T_1=0,3211 s, cele intoxicate cu CCl_4 T_1=0,4156 s iar cele intoxicate cu alcool alilic T_1=0,4660 s.

Calculele statistice efectuate arată că rezultatele obținute sînt înalt semnificative. Din datele prezentate se constată că există o corelație perfectă între creșterea activității GOT-ului, GPT-ului și timpul de relaxare spin-rețea T_1 (fig. 2).

CONCLUZII

În urma cercetărilor efectuate s-a constatat că există o variație semnificativă a valorilor medii ale timpului de relaxare spin-rețea T_1 la animalele sănătoase față de cele intoxicate.

S-a constatat că există o corelație între activitatea transaminazelor serice și timpul de relaxare spin-rețea T_1, la valori crescute ale activității enzimatice crește și timpul de relaxare spin-rețea T_1.

BIBLIOGRAFIE

1. BERGMEYER H. U. — Methods in Enzymatic Analysis, *Acad. Press.*, New York, London, 1963.
2. CHIRICUȚĂ I. C., SÎMPLĂCEANU V. — *Oncologia*, 1975, 14, 143.
3. CHIRICUȚĂ I. C., MORARIU I. C., — *Oncologia*, 1977, 16, 191.
4. DODD N. J. P., CIORON-CONZAD J. M. — *Br. J. Cancer*, 1975, 32, 451.
5. DODD N. J. F. — *Br. J. Cancer.*, 1975, 32, 108.
6. FLORINA LEHACI, ROTARU M. — *Oncologia*, 1979, 18, 1, 23.

Articol intrat în redacție la 15.VII.1981.

Indicele de clasificare : 616.36—092.9—099:538.12

SUMMARY

Denisa Mihele, Elena Cristea, Șt. Tămășdan, V. Mihele — APPLICATION OF THE METHOD OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE IN IMPULSES FOR STUDY OF THE VARIATIONS OF THE SPIN-T_1 NETWORK RELAXATION TIME IN THE LIVER OF INTOXICATED RATS

The spin T_1 network relaxation time was determined in the rat liver, using 100 rats of both sexes, of different weight, normal or treated with different liver toxic agents.

A significant difference existed in the spin-T_1 network relaxation time between the healthy and the intoxicated animals.

Serum GOT activity was determined in all the animals and enzymatic activity variations wer were compared with the spin-T_1 network relaxation time variations.

РЕЗЮМЕ

Дениса Михеле, Елена Кристя, Ст. Тэмэшдан, В. Михеле — ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА ИМПУЛЬСАМИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ КОЛЕБАНИЙ ВРЕМЕНИ ОТДЫХА СПИН-СЕТИ T_I НА ПЕЧЕНИ ОТРАВЛЕННОЙ КРЫСЫ

Было определено время отдыха спин-сети T_I на печени крысы. Было использовано 100 крыс обоего пола, различного веса, нормальных, к которым применялись различные токсины печени.

Было установлено, что существует значительное колебание средних цифр времени отдыха спин-сеть T_I у здоровых животных по сравнениюю с животными отравленными.

Одновременно было определено воздействие серозного GOT у всех животных и блыо произведено сравнение возникших колебаний в энзиматической деятельности с колебаниями времени отдыха спин-сети T_I.

Influența soluțiilor cu vitamine hidrosolubile asupra permeabilității membranei *

Adriana Popovici

Laboratorul de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie, I.M.F. Tîrgu Mureș

REZUMAT

S-a urmărit pe tegument izolat de broască influența a cinci vitamine hidrosolubile, singure și în amestec în soluție apoasă, asupra transferului Na^+, după metoda Ussing și Zehran.

S-a constatat că cele mai active sînt acidul ascorbic și fosfatul de riboflavină. Asocierea vitaminei C cu B_1, B_2 sau PP, între care se produc interacțiuni, manifestate prin formarea unor complecși moleculari, diminuă considerabil transportul ionilor de sodiu, ca urmare a efectului activ asupra metabolismului local. Asocierea în amestecuri complexe este avantajoasă, căci se constată un efect de potențare, compensator, care facilitează procesul de transfer.

Vitamine
Celulă
Permeabilitate

Unele interacțiuni între vitaminele hidrosolubile manifestate prin formarea unor complecși puși în evidență prin metode fizico-chimice (2, 6, 7, 8, 9) atrag atenția asupra posibilei diminuări a biodisponibilității preparatelor polivitaminate (3).

Se citează interacțiunea între vitaminele B_1+C manifestată prin formarea unui complex molecudar în raportul 1 : 1 (6), între B_1+B_2 în raportul molar 1 : 1 (7) și $^1/_3$ (2) între B_2+PP în raportul 1 : 1 și 1 : 2 (2, 7), între B_1+PP (1 : 1) (7), între C+B_2 în raportul de combinare 1 : 2 (2) și între C+PP 1 : 1 (7) și 1 : 2 (2).

În cercetări efectuate pe membrană semipermeabilă și pe biomembrane (4, 5, 8) se constată că unele din aceste interacțiuni nu influ-

* Lucrare comunicată la Simpozionul de biofizică, Cluj-Napoca, 11—12 mai 1978.

Tabelul I

Efectul soluțiilor polivitaminate asupra transportului activ al ionilor de sodiu

Nr. crt.	Compoziția soluției	Variația intensității curentului electric ($4 \cdot 10^{-9}$ A) după (minute):												
		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
1	B_1	100	98	105	109	111	113	114	113	119	102	100	98	98
2	B_2	100	100	57	59	61	61	64	108	87	105	105	69	71
3	B_6	100	102	104	103	100	97	93	104	78	78	70	59	59
4	PP	100	167	175	189	203	221	264	298	307	325	339	350	364
5	C	100	223	246	234	238	234	230	246	261	261	307	338	369
6	$B_1 + B_2$	100	106	98	96	88	90	90	90	90	91	92	96	96
7	$B_1 + B_6$	100	116	100	110	106	106	110	96	93	93	90	90	90
8	$B_1 + C (-)$	100	105	57	30	17	17	18	14	13	8	10	15	12
9	$B_1 + PP$	100	103	102	109	81	82	82	81	84	91	79	80	80
10	$B_2 + B_6$	100	76	70	86	83	80	80	76	76	74	73	73	73
11	$B_2 + C (-)$	100	38	55	71	76	88	119	130	134	130	132	130	140
12	$B_2 + PP$	100	88	86	85	86	85	86	86	86	86	86	86	82
13	$B_6 + PP$	100	115	115	109	109	109	98	101	116	116	123	123	123
14	$B_6 + C$	100	124	88	111	124	127	125	131	138	137	137	135	129
15	$C + PP$	100	88	64	10	4	50	78	85	96	100	128	146	396
16	$B_1 + B_2 + PP$	100	70	74	80	82	120	76	108	80	60	92	68	56
17	$B_1 + B_2 + B_6 + PP$	100	73	76	76	73	73	71	67	65	65	63	61	3
18	$B_1 + B_2 + B_6 + C + PP$	100	8	10	12	12	10	5	4	5	5	4	5	5
19	Martor	100	96	106	109	106	103	103	106	112	116	116	116	116

enţează nefavorabil transferul vitaminelor, observîndu-se că în sistemele asociate, efectul simultan al vitaminelor este potenţat.

În continuarea investigaţiilor noastre, am urmărit efectul unor vitamine hidrosolubile în soluţie apoasă singure şi în amestecuri complexe asupra modificării transferului prin membrană.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a studiat prin metoda Ussing şi Zehran (1) utilizînd tegument izolat de broască, efectul următoarelor vitamine : vitamina B_1 (0,02%), B_2 (fosfat de riboflavină (0,02%), vitamina B_6 (0,01%), vitamina PP (0,10%), acid ascorbic (1%), ca atare în soluţie apoasă şi în amestecuri binare, ternare şi mixte, asupra modificării dinamicii de transfer şi a cantităţii totale de Na^+ rezultate în procesul de transport.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelele I şi II.

Tabelul II

Aprecierea cantitativă a transportului ionilor de sodiu sub influenţa soluţiilor apoase cu vitamine

Vitamine	μEqBa+/1/2h	Modificare % faţă de martor
B_1	10,946	335
B_2	10,513	222
B_6	9,215	282
PP	6,894	211
C	6,387	195
$B_1 + B_2$	14,132	433
$B_1 + B_6$	24,772	759
$B_1 + C$	−1,636	50
$B_1 + PP$	8,289	254
$B_2 + B_6$	22,936	703
$B_2 + C$	−4,85	148
$B_2 + PP$	5,327	163
$B_6 + PP$	15,923	488
$B_6 + C$	6,551	200
$PP + C$	+0,186	5,733
	−1,508	46,23
$B_1 + B_2 + PP$	3,977	121
$B_1 + B_2 + B_6 + PP$	3,380	103
$B_1 + B_2 + B_6 + PP + C$	0,672	20,62
Martor	3,260	—

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Urmărind dinamica transportului activ al ionilor de Na^+ prin membrană, prin modificarea (%) intensităţii curentului electric (I.C.R.) înregistrată la un galvanometru Multiflex (4.10^{-9}A) se constată următoarele:

Dintre *vitamine*, în concentraţiile luate în lucru, *singure* în soluţie, vitamina B_6 scade I.C.R. şi vitamina B_2 are acelaşi efect în primele 70 de minute. Vitaminele C, B_1 şi PP au un efect de creştere a I.C.R.

În *sisteme binare,* I.C.R., scade față de valorile obținute anterior în sistemele : $C+B_6$, B_1+B_2, B_1+PP, B_1+B_6, B_2+PP, B_6+PP.

I.C.R. crește față de valorile obținute cu soluțiile simple ale vitaminelor în cazul amestecurilor : B_2+B_1, B_2+PP, B_2+B_6, B_6+C, B_6+PP, B_6+B_1, B_6+B_2.

În amestecuri binare se obțin valori negative (sub linia O) în asocierile : $C+B_2$, $C+B_1$, $C+PP$.

Asocierile mixte : B complex + PP și B complex + PP+C în toate cazurile produc o evidentă scădere a I.C.R. la valori pozitive.

Dintre vitaminele complexului B, cea mai energică implicație o prezintă fosfatul de riboflavină și amestecul binar : B_1+B_2. Vitamina PP (0,10%) crește considerabil curentul electric dar în asociere cu B_2 sau cu B_1 ori în amestecul lor ternar, efectul ei apare potențat. Asocierea tiaminei cu fosfatul de riboflavină avantajează activarea tiaminei, inhibînd parțial acțiunea vitaminei B_2.

Complexul format între vitamina B_1 și B_2 nu deranjează activitatea de transfer a vitaminei B_1 ; asocierea între B_1 și PP este mai avantajoasă ca în amestecul trifazic.

Aceste constatări sînt evidente și din urmărirea cantitativă a procesului de transport (tabelul II), estimată prin determinarea :

$$Na_{net} = \frac{I \cdot t}{F}$$

F = numărul lui Faraday = 96.494 coulombi ; I = curentul în /μA ; t = timpul în secunde.

Din valorile medii ale curentului electric (I) pe un interval t = 7 200 secunde (observat la 10 minute) se determină tranzitul ionilor de sodiu în /μEqNa^+/1/2h.

Se constată că față de martor (Ringer — apă) valorile medii apar crescute, atît la soluțiile simple, cît și cele complexe polivitaminate. Dintre vitamine, un transport diminuat se constată la acidul ascorbic și nicotinamidă și valori ridicate în cazul tiaminei. Dintre asocierile binare cantitatea cea mai mare se înregistrează la : B_1+B_2 ; B_1+B_6 ; B_2+B_6 ; B_6+PP. Asocierile mixte, pe măsura creșterii complexității lor, reduc cantitativ ionii de Na^+.

CONCLUZII

1. Vitaminele hidrosolubile, în concentrații terapeutice, influențează considerabil transferul prin biomembrane. Cele mai active sînt riboflavina și acidul ascorbic.

2. Efectul simultan în amestecuri binare, ternare sau mixte ale sistemelor polivitaminate este favorabil constatîndu-se o compensare în contribuțiile parțiale ale vitaminelor în procesele de transport.

3. Asocierile binare, între care s-au semnalat interacţiuni manifestate prin formarea unor complecşi moleculari, conduc la valori negative ale curentului electric (acid ascorbic cu vitaminele B_2, B_1 sau PP).

4. Metoda utilizată reprezintă un model adecvat şi accesibil pentru aprecierea experimentală a biodisponibilităţii în raport cu complexitatea asocierilor.

BIBLIOGRAFIE

1. BUREA I., PETREAN M., ZACHAR I. — Electrophysiological Methods in Biological Research, Czech. Academy of Science, 1962, Praga.

2. PAPP I., POPOVICI A., ROGOŞCĂ M., ARON A. — Revista med., 1976, 221, 2, 168.

3. POPOVICI ADRIANA, RISTEA I., TÖKES B., PAPP I., ROGOŞCĂ M., SUCIU G., DUDUCZ GY. — În volumul : Sesiunea ştiinţifică anuală de comunicări a centrului de cercetări medicale, 4.IV.1978, Tg. Mureş.

4. POPOVICI ADRIANA, PAPP I., ROGOŞCĂ MARIA, ARON ANA — Studiul transferului vitaminelor hidrosolubile în prezenţa substanţelor auxiliare, Comunicare USSM, IV.1976, Tg. Mureş.

5. POPOVICI ADRIANA, PAPP I., ROGOŞCĂ MARIA, LUNGU VERONICA — Studiul biodisponibilităţii tiaminei din soluţii, Comunicare USSM, IV.1977, Tg. Mureş.

6. RISTEA I., MESZNVCK A. — Studiul fizico-chimic al interacţiunii dintre tiamină şi acidul ascorbic, Comunicare USSM, 26.III.1978, Tg. Mureş.

7. RISTEA I., POPOVICI ADRIANA, CIOCÎRLAN MINA — Studiu asupra compatibilităţii tiaminei cu riboflavină şi nicotinamidă, Comunicare USSM, I.1978, Tg. Mureş.

8. RISTEA I., POPOVICI ADRIANA, DUDUTZ GY. — Revista med., 1977, 23, 2, 127.

9. TÖKES B., SUCIU G. — Revista med., 1977, 23, 2, 132.

Articol intrat în redacţie la 9.V. 1981.

Indicele de clasificare : 615.356:612.014.462.9

SUMMARY

Adriana Popovici — THE INFLUENCE OF HYDROSOLUBLE VITAMIN SOLUTIONS ON MEMBRANE PERMEABILITY

The influence of five hydrosoluble vitamins, alone or mixt in an aqueous solution, on Na^+ transfer was determined according to the Ussing and Zehran method on the isolated frog skin.

The most active vitamins were ascorbic acid and riboflavin phosphate. Vitamin C associated with B_1, B_2 or PP, between which interactions occur manifested by the formation of molecular complexes, considerably diminishes the transfer of sodium ions due to its active effect on local metabolism. Association in complex mixtures is advantageous, having a potentiating, compensating effect that facilitates the transfer process.

РЕЗЮМЕ

Ариана Попович — ВЛИЯНИЕ РАСТВОРОВ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАНЫ

На изолированном тегументе лягушки изучалось влияние пяти водорастворимых витаминов, отдельно и в смеси с водным раствором, по переходу Na^+, по методу Уссинга и Зерана.

Было установлено, что наиболее активными являются аскробиновая кислота и фосфат рибофлавина. Ассоциация витамина С и витаминов B_1, B_2 или РР — между которыми происходят взаимодействия, проявляющиеся в создании молекулярных комплексов, значительно уменьшает переход натриевых ионов, вследствие активного эффекта на местный метаболизм. Ассоциация комплексными смесями выгодна, так как установлен значительный, компенсирующий эффект, облегчающий переходной процесс.

Modificarea permeabilității membranei în prezența soluțiilor de vitamine hidrosolubile asociate cu săruri de calciu *

Adriana Popovici

Facultatea de farmacie, Tîrgu Mureș

În structura unor preparate complexe polivitaminate participă unele săruri organice de calciu care amplifică valențele terapeutice și lărgesc utilitatea preparatelor. În cercetări anterioare (9) s-a constatat că maxima cantitate difuzibilă reprezentată prin calciu ionizabil, singurul biologic activ, se obține, utilizînd gluconolactatul de calciu și lactatul de calciu (1%) observîndu-se un efect de potențare în asocieri simultane cu pantotenatul de calciu (0,1%). Unele cercetări arată (1, 11) diminuarea transportului ionilor de sodiu, în prezența unor concentrații joase de ioni de calciu. Vitaminele, în special cele aparținînd complexului B, participă în structura enzimelor oxido-reducătoare cu implicații directe în metabolism, fiind totodată absolut necesare creșterii și refacerii tuturor țesuturilor. Resorbția lor se realizează prin transport activ în prezenta ATP-azei, influențînd transportul activ al Na^+. În lucrări anterioare am constatat acest efect, care apare foarte evident în soluții apoase ale vitaminelor aparținînd complexului B și acidului ascorbic (8).

Cunoscîndu-se rolul important al calciului în influențarea transportului prin membrane, ne-am propus studierea comparativă a diferitelor săruri organice de calciu, cunoscute pentru valoarea lor terapeutică, asupra transportului activ al Na^+, a asocierii în amestecuri binare a acestora și în prezența diferitelor vitamine hidrosolubile, sau în prezența diferitelor substanțe auxiliare, în vederea selecționării asocierilor celor mai favorabile pentru formularea rațională și eficientă a medicamentelor care să ofere biodisponibilitatea maximă.

* Lucrare comunicată la al XIV-lea Simpozion național de biofizică „Progrese în biofizică, cu implicații în medicină, agricultură și tehnică", 10—11 mai 1979, Sovata.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a studiat prin metoda Ussing şi Zehran, utilizînd tegument izolat de broască, modificarea transportului activ al ionilor de sodiu sub influenţa :

a) Diferitelor săruri de calciu : gluconolactat de calciu (CGL) 1%, gluconat de calciu (GC) 1%, lactat de calciu (LC) 1% şi pantotenat de calciu (PC) 0,1% şi amestecul fiecărei sări cu acesta din urmă. Rezultatele sînt redate în tabelul I, fig. 1, 2, 3.

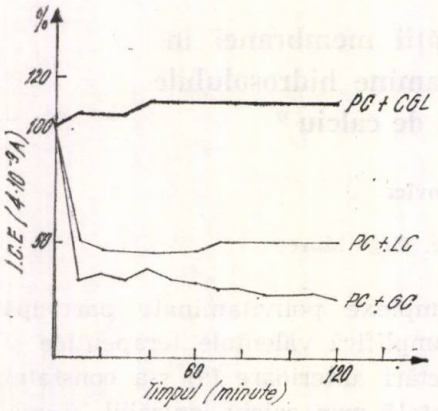


Fig. 1

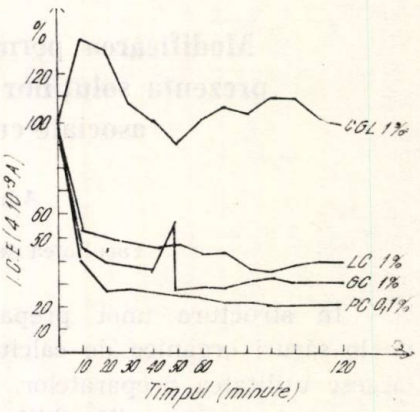


Fig. 2

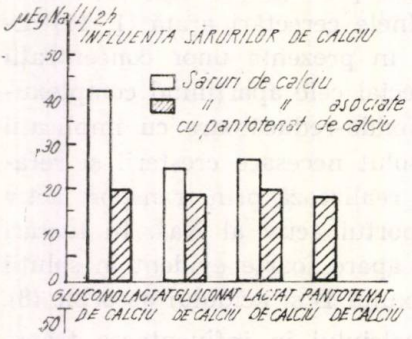


Fig. 3

b) Asocierea CGL 1% cu diferite vitamine hidroslubile : B_1 0,2%, B_2 0,02%, B_6 0,01%, C 1%, PP 0,10%, A 25 000 U.I., D_3 2000 U.I., în amestecuri binare. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul I, II, fig. 4, 5.

c) Asocierea celor trei săruri de calciu cu toate vitaminele hidrosolubile în prezenţa simultană a pantotenatului de calciu (sol. 15, 16, 17) (fig. 5).

d) Influenţa diferitelor substanţe macromoleculare : alcool polivinilic (APV) 0,4%, carboximetilceluloză sodică (CMC-Na) 0,10% şi Tween 20 1,5%, în asocieri binare cu CGL 1% (fig. 6, 7).

S-a urmărit dinamica transportului activ al ionilor de sodiu prin membrană, prin înregistrarea timp de 2 ore a modificărilor intensităţii curentului electric la un galvanometru Multiflex (4.10^{-9} Å) utilizînd o soluţie Ringer pe faţa internă a pielii (tab. nr. I, fig. 1, 2, 4, 6). S-a estimat cantitativ procesul de transport al sodiului în $\mu EqNa^+/1/2h$ (tab. nr. II fig. 3, 5, 7).

DISCUŢIA REZULTATELOR

Din figura 1 se observă inhibarea transportului Na^+ de către pantotenatul de calciu 0,1%, gluconatul de calciu 1% şi lactatului de calciu 1% în timp ce CGL permite creşterea efluxului de Na^+. În asocierile

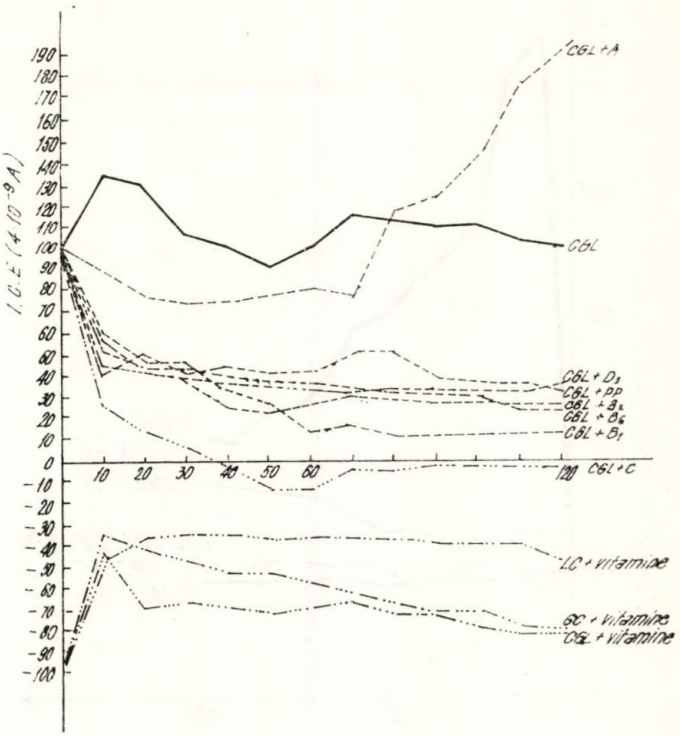


Fig. 4

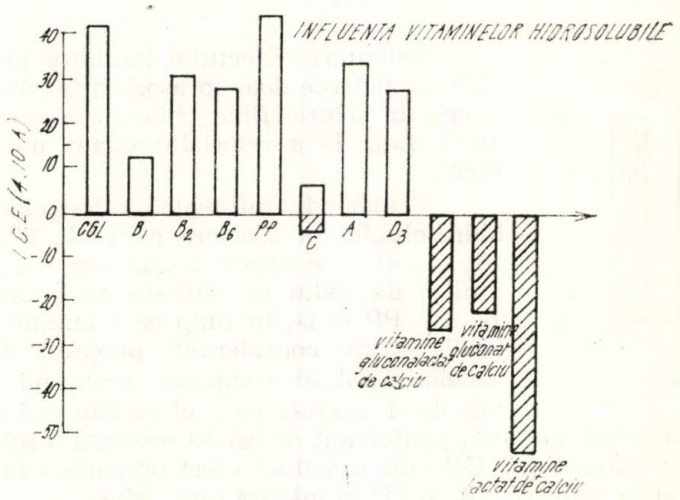


Fig. 5

binare ale acestor săruri de calciu cu PC se obţin valori mai reduse ale cantităţilor de ioni da Na^+ faţă de a soluţiei fiecărei sări cercetate în parte. Inhibiţia produsă se poate atribui moleculei active a pantotenatului care intervine intens în metabolismul celular.

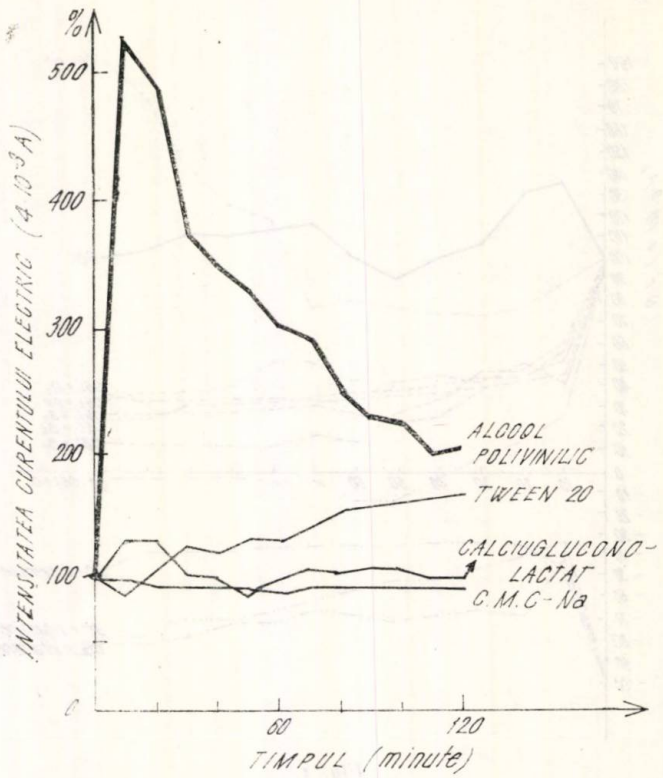
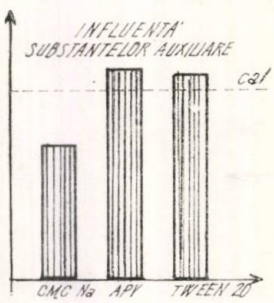


Fig. 6



Fi.g 7

Potentarea efectului inhibitor al pantotenatului se petrece doar în asocieri binare în timp ce singur în soluție fiind chiar la o concentrație de 10 : 1 față de a celorlalte săruri nu are același efect.

Urmărind influența diferitelor vitamine hidrosolubile în asociere cu CGL 1% tab. I, II (fig. 2, 4) se constată o inhibare a transportului ionilor de sodiu în asociere cu vitamina C, B_1, B_6, B_2, PP și D_3 în timp ce vitamina A hidrosolubilă crește considerabil procesul de transfer. Celelalte soluții complexe conținînd toate vitaminele și asociate pe rînd cu cîte una din sărurile de calciu și avînd simultan pantotenat de calciu prezintă o scădere foarte marcată a transportului. Cel mai accentuat efect prezintă soluția pe bază de CGL apoi se situează GL și LC în măsură mai redusă.

Sub raport cantitativ acest aspect apare cel mai pregnant în cazul vitaminei B_1, C, B_2, B_6, D_3 la care s-au obținut valori mult mai reduse decît în prezența soluțiilor cu CGL 1% singur. Valori mai mari se înregistrează în asocierile cu vitamina A și PP (tabelul II, fig. 4).

Comportarea unor substanțe macromoleculare uzual utilizate ca adjuvanți în tehnologia de preparare, substanțe dotate cu importante pro-

Tabelul I

Efectul soluțiilor sărurilor de calciu și cu vitamine asupra transportului activ al ionilor de sodiu

Nr. crt.	Sare de calciu	Vitamine și substanțe auxiliare	Variația intensității curentului electric (4.10^{-9}Å) în % după (minute)												
			0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
1	CGL	—	100	135	130	107,5	100	90	100	115	112,50	110	110	102,5	100
2	GC	—	100	46,87	40,62	39,06	37,50	57,81	29,68	29,68	31,25	31,25	32,81	31,25	31,25
3	LC	—	100	53,33	50	48,33	46,66	46,66	43,33	43,33	36,66	35	38,33	40	40
4	PC	—	100	40	28,33	28,33	26,66	25	25	23,33	23,33	21,66	21,66	21,66	21,66
5	PC + CGL	—	100	105	105	105	110	110	110	110	110	110	110	110	110
6	PC + GC	—	100	34,61	36,53	34,61	38,46	34,61	32,69	30,76	30,76	30,76	28,84	28,84	26,92
7	PC + LC	—	100	50	47,5	47,5	47,5	47,5	47,5	50	50	50	50	50	50
8	CGL	B_1	100	59,52	47,61	46,66	33,33	27,61	14,28	16,66	11,90	11,42	11,9	11,42	11,42
9	CGL	B_2	100	54,76	45,23	38,09	25	23,80	26,19	30,95	29,76	28,57	27,38	26,19	26,19
10	CGL	B_6	100	59,72	44,44	43,05	40,27	38,88	37,50	33,33	31,94	30,55	26,38	25	23,61
11	CGL	C	100	26,56	14,06	7,81	−0,93	−13,7	−14,06	−6,09	−5,0	−3,43	−3,5	−3,75	−3,90
12	CGL	PP	100	41,66	50,00	41,66	43,75	41,66	41,66	50,0	50,0	39,58	37,5	36,45	32,29
13	CGL	A	100	52,94	76,47	73,52	73,52	76,47	79,41	76,47	117,6	123,5	141,17	176	194
14	CGL	D 3	100	44,44	41,46	38,88	36,11	36,11	33,33	31,94	33,33	31,94	31,94	31,94	33,33
15	CGL + PC	Toate vitaminele	100	44,44	69,44	67,77	69,44	72,22	69,44	66,66	72,22	72,22	77,77	80,55	80,55
16	GC + PC	Toate vitaminele	100	35,29	41,17	47,05	52,94	52,94	58,82	64,70	67,64	70,58	70,58	76,47	79,41
17	LC + PC	Toate vitaminele	100	46,87	37,5	35,15	35,93	36,71	35,93	36,71	37,50	39,06	39	39	46,87
18	CGL	CMC—Na	100	100	96,87	93,75	93,75	93,75	90,62	93,75	93,75	93,75	93,75	93,75	93,75
19	CGL	APV	100	525	487,5	375	350	331,5	306,2	293,7	250	237,5	225	200	212,5
20	CGL	Tween 20	100	83,33	105,5	111,1	119,4	127,7	127,7	141,6	152,7	158,3	163	166,6	166,6

Legendă:
CGL = gluconolactat de calciu; GC = gluconat de calciu LC = lactat de calciu;
PC = pantotenat de calciu; CMC—Na = carboximetilceluloză sodică;
APV = alcool polivinilic.

Tabelul II

Aprecierea cantitativă a transportului ionilor de sodiu sub influența soluțiilor cu săruri de calciu vitamine și substanțe auxiliare

Nr. crt.	Săruri de calciu	Vitamine și substanțe auxiliare	$\mu Eq Na^+/^1/_2h$
1	CGL	—	42,15
2	GC	—	25,74
3	LC	—	27,83
4	PC	—	18,06
5	PC + CGL	—	20,96
6	PC + GC	—	18,87
7	PC + LC	—	20,37
8	CGL	B_1	12,65
9	CGL	B_2	30,21
10	CGL	B_6	28,72
11	CGL	C	9,69
12	CGL	PP	44,76
13	CGL	A	34,54
14	CGL	D_3	28,20
15	CGL + PC	toate vitaminele	25,32
16	GC + PC	toate vitaminele	22,23
17	LC + PC	toate vitaminele	54,39
18	CGL	CMC—Na	29,39
19	CGL	APV	46,48
20	CGL	Tween 20	46,33

prietăți tensioactive și folosite ca agenți de viscozitate se constată din tab. I, II și fig. 6, 7. Față de soluția de CGL 1% prin asocierea acestei sări de calciu cu carboximetilceluloza sodică, care este un polielectrolit anionic se produce o inhibiție ușoară a transportului activ în timp ce tweenul 20 și alcoolul polivinilic în special cresc accentuat intensitatea curentului electric observîndu-se o mărire a cantității de $\mu Eq/Na^+$.

Din aceste observații se deduce că în concentrațiile studiate, componentele asociate afectează intensiv schimburile transmembrane comportîndu-se ca mediatori sau inhibitori ai transportului dar care își modifică comportamentul în asocieri simple sau complexe. Prin structura lor intervin direct în transferul cutanat. Dotate cu importante funcții în structura celulei, vitaminele cît și sărurile de calciu în asociere, își compensează avantajos efectele conducînd în final la o marcată acțiune de pasaj prin interacțiunea lor cu substratul biochimic, care asigură pasajul transmembranar, efect care conferă garanția unei biodisponibilități adecvate.

CONCLUZII

1. Dintre sărurile organice de calciu se observă că cel mai pregnant efect inhibitor asupra transportului ionilor de sodiu, prezintă pantotenatul de calciu apoi urmează gluconatul de calciu, lactatul și gluconolactatul de calciu în concentrație de 1%.

2. Sărurile de calciu studiate în amestecuri binare cu pantotenatul de calciu în raport de 10 : 1 produc o diminuare a transportului activ.

3. Vitaminele hidrosolubile micșorează intensitatea curentului electric și cantitatea totală de sodiu transportată cînd sînt asociate cu săruri de calciu, cu excepția vitaminei A, cele mai active fiind vitaminele C și B_1 ; soluțiile complexe conținînd una din sărurile de calciu în prezența

tuturor vitaminelor şi a pantotenatului de calciu manifestă acelaşi efect, scăzînd la valori negative ICE. Dintre acestea cea mai activă s-a dovedit soluţia complexă cu CGL 1% şi vitamine.

4. Dintre substanţele auxiliare studiate în prezenţa sărurilor de calciu (CGL 1%) se observă că CMC-Na nu influenţează transferul în timp ce tween-ul şi mai ales APV conduc la un transport facilitat.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDERSON J. R. W., TONLINSON — The Effect of high and low concentrations of calcium on the sodium transport of the isolated toad bladder, *J. Physiol.*, 1965, *177*, 133—139.
2. DELPORTE I. P. — Les enrobaje enterique, *Pharm. Acta Helv.*, 1970, 45, 525—552.
3. FARNG K. F., NELSON K. G. — Effects of Polyelectrolytes on Drug Transport, *J. Pharm. Sci.*, 1973, *62*, 9, 1 435—1 438.
4. GOZARIU L., RODICA DASCĂLU — Calciul în organismul uman, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975.
5. LEUCUŢA S. — Aspecte biofarmaceutice ale interacţiunilor farmaceutice şi medicamentoase, *Practica farm.*, 1976, pag. 29.
6. LEVY G., JUSKO W. J. — *J. Pharm. Sci.*, 1966, 55, 285.
7. NELSON K. G., SHAH A. C. — Aplications of a Convective Diffusion Model to Membrane Transport, *J. Pharm. Sci.*, 1977, *66*, 1, 137.
8. POPOVICI ADRIANA — Influenţa soluţiilor cu vitamine hidrosolubile asupra permeabilităţii membranei, Comunicare la Simpozionul de Biofizică, Cluj-Napoca, 11—12 mai 1978.
9. POPOVICI ADRIANA MARIA ROGOŞCĂ, HORTENSIA BIRĂU, VIRGINIA IANCU — Selecţionarea sărurilor de calciu pentru preparate complexe polivitaminate, Comunicare la Sesiunea „Cercetări noi în domeniul medicamentului, Tg. Mureş, 18.XI.1978.
10. TAMAS GYULA, SZÖGYI MARIA, TAKATS GABOR, BITAI IULIA — Effect of diuretic and antidiuretic agents on the sodium transport in isolated frog skin, *Gyogyszereszet* 1973, *18*, 2, 53—56.
11. TODA NOBORU — Influence of sodium ions on the membrane potential of the sinoatrial node in response to Sympathetetic nerve stimulation, *J. Physiol.*, 1968, *196*, 677—691.

Articol intrat în redacţie la 20.II.1981.

Indicele de clasificare : 615.356:615.739.12:612.014.462.9

CĂRȚI ÎN CURS DE APARIȚIE LA EDITURA MEDICALĂ:

R. PĂUN (sub red.)

Terapeutica medicală

M. DUMITRU

Geriatrie

T. STOICA

Pubertatea normală și patologică

E. POPESCU

Semiologie anatomoclinică, biochimică, fiziopatologică

I. TEODORESCU EXARCU (sub red.)

Fiziologia și fiziopatologia digestiei și absorbției

C. BLAJ

Comportamentul la volan

E. PĂUȘESCU

Prostaglandinele

I. MAIORESCU

Tendințe moderne în pediatrie

Cercetări farmacodinamice asupra unor noi tioureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic
Nota a VI-a

Elena Cristea, Al. Missir, Ileana Chiriță, G. Dan, C. Georgescu

Disciplina de farmacodinamie (șeful disciplinei : prof. dr. D. Dobrescu), Facultatea de farmacie, I.M.F. București

REZUMAT *Din seria tioureidelor acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic, ultimele 11 substanțe au fost cercetate pentru stabilirea profilului lor farmacodinamic. S-au făcut testări preliminare asupra toxicității acute la șoarece, investigații privind acțiunile asupra sistemului nervos central, efectele asupra tractului digestiv și asupra glicemiei și colesterolului seric total.*

Substanțele au efecte deprimante asupra S.N.C. de intensități diferite, cele mai importante fiind : MS_{46}, MS_{48}, MS_{52}, MS_{53} și MS_{60}. Compușii : MS_{50}, MS_{52}, MS_{54} și MS_{59} reduc viteza de deplasare a conținutului intestinal mai intens decît papaverina, folosită ca etalon. Scăderea glicemiei și colesterolemiei este moderată, fiind cuprinsă între 15% și 29,50%.

Compușii testați sînt tioureide simple sau bistioureide, cu substituenți alchilici sau arilici și nu prezintă acțiuni farmacodinamice mai evidente în comparație cu alte substanțe din aceeași serie, anterior studiate.

Thiouracilum
Tioureide
Farmacodinamice

Din seria tioureidelor acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic ultimele 11 substanțe sînt cercetate pentru determinarea efectelor asupra sistemului nervos central, a acțiunii asupra tractului digestiv, a influenței asupra glicemiei și colesterolului seric total.

Substanțele studiate se pot grupa după structura chimică în trei categorii : compuși simetrici prezentați în subgrupele I și III din tabelul I și compuși asimetrici din subgrupa II.

În testări anterioare, efectuate asupra unui număr de 45 de produși din această serie, s-au decelat efecte metabolice interesante la un lot de 5 substanțe (1, 2, 3, 4, 5).

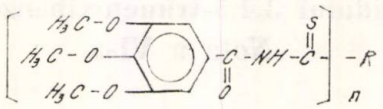
Rezultatele din cursul acestor testări urmează a fi coroborate cu cele din studiile anterioare pentru ca pe baza lor să se poată stabili dacă vreuna din substanțele cercetate are sau nu perspectivă să devină medicament antitiroidian sau hipocolesterolemiant.

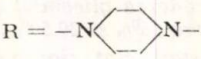
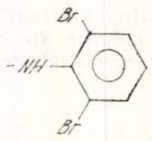
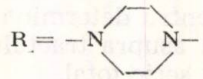
MATERIAL ŞI METODĂ

S-au utilizat suspensii 1% şi 5% ale compuşilor de cercetat cu adaos de gumă arabică (2%). S-au aplicat tehnicile curente de experimentare în farmacodinamie (7, 11), descrieri succinte asupra lor dîndu-se la prezentarea rezultatelor. S-a lucrat pe şoareci şi şobolani albi, de ambele sexe, ţinuţi la post 12 sau 20 ore înainte de începerea experimentului.

Tabelul I

Structura chimică a substanţelor studiate



Subgrupa I	R = —NH—A—NH—	n = 2
Denumire convenţională		
MS_{47}	A = $—(CH_2)_2—$	
MS_{53}	= $—(CH_2)_3—$	
MS_{54}	= $—(CH_2)_4—$	
MS_{60}	= $—(CH_2)_5—$	
MS_{49}	= $—(CH_2)_6—$	
MS_{50}	= $—C_6H_4—$ (o)	
MS_{52}	= $—C_6H_4—$ (p)	
MS_{59}	= $—C_6H_3(CH_3)—$(1, 2, 4)	
Subgrupa II		n = 1
Denumire convenţională		
MS_{48}		
MS_{61}		
Subgrupa III		n = 2
Denumire convenţională		
MS_{46}		

REZULTATE

1. *Acţiuni generale şi testări asupra toxicităţii acute*

S-au folosit 22 loturi de cîte 5 şoareci albi, de ambele sexe, care după un post de 12 ore au fost trataţi cu substanţele de cercetat în doze de 500 şi 1 000 mg/kg corp, oral. S-au plasat animalele în cuşti individuale şi s-au urmărit pe parcursul a 3 ore în ceea ce priveşte comportamentul, mişcările spontane, respiraţia, circulaţia periferică, răspunsurile la stimuli tactili, auditivi, luminoşi. S-au trecut apoi şoarecii în cuşti mari, pe loturi, şi s-au hrănit cu cantităţi constante de alimente, prin diferenţă determinîndu-se consumul pe 24 de ore. După 3 zile s-au notat mortalităţile.

Nu s-au constatat modificări în comportamentul animalelor, nici în activitatea respiratorie sau circulația periferică, și nici în consumul de hrană. Toate animalele au supraviețuit și după 5 zile.

Substanțele studiate au deci o toxicitate acută scăzută și pentru testările următoare s-a utilizat doza de 100 mg/kg corp.

2. *Acțiuni asupra sistemului nervos central*

2.1. Acțiunea tranchilizantă s-a cercetat prin aplicarea testului axului în rotație și a testului de redresare. Substanțele studiate nu influențează capacitatea șoarecilor de menținere a echilibrului pe tija care se rotește cu 10 ture/minut și nici posibilitatea de redresare pe firul de sîrmă bine întins.

A mai fost studiată influența substanțelor asupra motilității normale a șoarecilor și asupra hipermotilității amfetaminice prin utilizarea unui actograf cu înscriere directă pe kimograf. Actogramele după fixare au fost supuse unor măsurători cu ajutorul unui dispozitiv imaginat de către unul dintre autori, și s-a exprimat efectul de scădere a motilității sau a hipermotilității prin unități de intensitate luminoasă. În tabelul II sînt prezentate, sub formă de procente, reducerile apărute după o oră și după două ore de la aplicarea tratamentului cu substanțele de cercetat.

Tabelul II

Acțiunea substanțelor cercetate asupra motilității spontane

Substanța	Doze (mg/kgcorp)	Scăderea procentuală a motilității		
		la 1 oră	la 2 ore	media/oră
MS_{47}	100	6,95	14,68	18,81
MS_{53}	„	19,18	28,06	23,62
MS_{54}	„	8,51	35,50	21,50
MS_{60}	„	8,81	10,21	9,51
MS_{49}	„	10,33	12,86	11,60
MS_{50}	„	4,33	7,21	5,77
MS_{52}	„	8,40	19,30	13,84
MS_{59}	„	—	—	—
MS_{48}	„	29,10	34,65	31,88
MS_{61}	„	24,60	16,44	20,52
MS_{46}	„	25,80	63,40	44,63

Compușii din prima subgrupă (derivații simetrici) au o influență redusă asupra motilității șoarecilor. Scăderile pe care le determină în medie sînt moderate (ele sînt cuprinse între 5,77% și 23,62%). Substanța MS_{46}, tot un derivat simetric, dar avînd o grupare piperazinică centrală, are cel mai intens efect de scădere a motilității spontane a animalelor (reducere medie/oră cu 44,63%). Cele două tioureide nesimetrice produc reducere medie/oră cu 31,88% — MS_{48} și 20,52% — MS_{61}.

Hipermotilitatea produsă de amfetamină este diminuată de tratarea șoarecilor cu o oră înainte cu substanțele : MS_{47}, MS_{53}, MS_{54} și MS_{60}, ca și de compusul MS_{46} (tabelul III). Restul tioureidelor au un efect slab de antagonizare a motilității crescute prin injectarea amfetaminei.

2.2. Acțiunea anticonvulsivantă s-a studiat pe șoareci, la care, după tratarea cu substanțele cercetate, după o oră, s-a administrat i.p. pentametilentetrazol în doză de 60 mg/kg (DC_{50}).

Tioureidele studiate nu influențează efectul substanței convulsivante și nici nu modifică mortalitatea pe care aceasta o produce.

Tabelul III

Acțiunea substanțelor cercetate asupra hipermotilității produse de amfetamină

Substanța	Doza (mg/kg corp)	Modificarea procentuală a hipermotilității la:			
		15′	30′	45′	60′
MS_{47}	100	+14,20	+2,60	−0,27	−26,07
MS_{53}	,,	−20,33	−9,74	−12,20	−31,92
MS_{54}	,,	−19,22	−8,35	+1,67	−13,64
MS_{60}	,,	−2,50	−21,10	−18,77	−37,50
MS_{49}	,,	+20,50	+13,92	+6,02	+3,78
MS_{50}	,,	+40,38	+43,34	+36,20	+20,95
MS_{52}	,,	+26,50	+20,50	+13,10	+19,16
MS_{59}	,,	+6,96	+12,25	+12,92	+12,45
MS_{48}	,,	+10,86	−19,40	−5,96	−4,00
MS_{61}	,,	+11,70	+13,65	+27,20	+28,10
MS_{46}	,,	+7,45	−7,50	−19,50	−21,70

2.3. Acțiunea analgezică s-a testat prin aplicarea unui stimul chimic, respectiv prin injectarea i.p. de soluție 0,6% acid acetic, și numărarea contorsiunilor care apar după o pauză de 180 secunde, pe parcursul a 10 minute.

Tratamentul s-a făcut cu o oră înaintea agentului algogen cu substanțele de cercetat și cu noraminofenazonă, în doză de 100 mg/kg corp.

Șoarecii din lotul martor au avut în medie 43,30 contorsiuni pe animal. Substanțele cercetate în cea mai mare parte au redus contorsiunile produse de acidul acetic, cu valori cuprinse între 17,60% și 39,50%. Nu au avut efect compușii : MS_{53}, MS_{54}, MS_{60} și MS_{61}. Din tabelul IV se observă că cel mai activ ca analgezic este compusul MS_{47}, scăderea produsă fiind egală cu 39,50%. Cu efect apropiat sînt și substanțele : MS_{48} (scădere cu 34,18%) și MS_{52} (scădere cu 33,94%).

Tabelul IV

Acțiunea analgezică a substanțelor cercetate față de stimularea chimică

Substanța	Doza (mg/kg corp)	Număr mediu contorsiuni/șoarece	Efect de scădere %
(marton)	—	43,30	—
MS_{47}	100	26,20	39,50
MS_{53}	,,	40,80	5,77
MS_{54}	,,	43,00	0
MS_{60}	,,	44,00	0
MS_{49}	,,	30,70	29,10
MS_{50}	,,	30,50	29,50
MS_{52}	,,	28,60	33,95
MS_{59}	,,	35,20	17,60
MS_{48}	,,	28,50	34,20
MS_{61}	,,	45,00	0
MS_{46}	,,	31,20	27,95
Norminofenazonă	,,	17,00	60,10

În comparație cu noraminofenazona, în doză egală, tioureidele studiate au totuși un efect analgezic mai scăzut față de stimularea chimică.

2.4. Influența asupra somnului indus de tiopental s-a determinat pe șoareci albi, masculi, tratați cu o oră înainte cu substanțele de cer-

cetat. S-a urmărit apoi durata somnului barbituric și s-a calculat media aritmetică la fiecare lot.

Animalele din lotul martor care au primit i.p. tiopental 50 mg/kg corp au dormit în medie 33,00 ± 2,20 minute. Tioureidele studiate potențează efectul tiopentalului, cele mai active fiind : MS_{48}, MS_{60}, MS_{53}, MS_{46} și MS_{59}, care au crescut durata somnului cu valori cuprinse între 50,40 și 72,70% (tabelul V). Compusul MS_{54} a produs cel mai mic efect (11,36%) iar restul substanțelor au avut efecte intermediare între prima grupă de substanțe și produsul MS_{54}.

Tabelul V

Acțiunea substanțelor cercetate asupra somnului indus de tiopental

Substanța	Doza (mg/kg corp)	Durata somnului ± e.s.	Efect %
—	—	33,00±2,2	—
MS_{47}	100	50,25±5,2	52,30
MS_{53}	„	52,80±1,9	60,00
MS_{54}	„	36,75±3,03	11,36
MS_{60}	„	54,00±7,4	63,60
MS_{49}	„	51,25±4,7	52,28
MS_{50}	„	49,40±2,86	49,70
MS_{52}	„	51,80±5,70	57,00
MS_{59}	„	51,60±5,12	50,40
MS_{48}	„	57,00±6,0	72,70
MS_{61}	„	46,40±3,60	40,60
MS_{46}	„	53,00±6,10	60,00

3. *Acțiuni asupra tractului digestiv*

3.1. S-a studiat acțiunea substanțelor respective asupra tranzitului intestinal normal la șoareci de ambele sexe, ținuți la post 20 de ore. Pentru urmărirea efectului s-a administrat la 45 minute după tratament suspensie de cărbune 5% și la 15 minute s-au sacrificat animalele cu cloroform. S-a excizat intestinul subțire cu cec și stomac și s-a determinat distanța străbătută (în procente) din lungimea intestinului, de pulberea inertă.

Ca substanță etalon s-a folosit papaverina, în doză de 10 mg/kg corp.

În altă serie de testări s-a procedat la fel numai că la suspensia de cărbune s-a adăugat sulfat de magneziu 15%, ceea ce produce o stimulare a tranzitului intestinal.

Din tabelul VI se constată că reduc viteza de deplasare a tranzitului intestinal normal substanțele : MS_{59} și MS_{54} cu valori mai mari decît papaverina (reduceri cu 42,60% și respectiv 41,64%). O acțiune apropiată de a substanței etalon produc : MS_{50}, MS_{52} și MS_{53}. Restul tioureidelor au efecte mai scăzute.

Substanțele influențează mai puțin un tranzit intestinal stimulat, cu excepția compusului MS_{54} care produce o scădere cu 30,63% a distanței străbătute de cărbune în intestinul animalelor. Efectul acestei substanțe se apropie de cel produs de papaverină.

4. *Acțiuni metabolice*

4.1. Acțiunea asupra glicemiei s-a studiat la șobolani albi, masculi, care, după un post de 18 ore, au fost tratați oral cu substanțele cercetate în doză de 100 mg/kg corp și după o oră au fost sacrificați pentru

Tabelul VI

Acţiunea substanţelor cercetate asupra tranzitului intestinal normal şi stimulat cu $MgSO_4$

Substanţa	Doza (mg/kg corp)	Scăderea în % a distanţei străbătute la:	
		tranzit normal	tranzit stimulat
MS_{47}	100	12,90	0
MS_{53}	,,	28,47	7,45
MS_{54}	,,	42,60	30,63
MS_{60}	,,	5,95	0
MS_{49}	,,	13,20	0
MS_{50}	,,	33,15	13,52
MS_{52}	,,	31,85	11,03
MS_{59}	,,	41,64	15,30
MS_{48}	,,	23,37	10,00
MS_{61}	,,	10,28	0
MS_{46}	,,	5,10	0
Papaverina	10	30,29	28,20

colectarea sîngelui. După coagulare s-a separat serul prin centrifugare şi s-a determinat colorimetric conţinutul în glucoză (7).

4.2. Acţiunea asupra colesterolului seric total s-a studiat în paralel cu glicemia, folosindu-se acelaşi ser, tratat cu un reactiv de culoare, care conţine acid sulfosalicilic în mediu de acid acetic şi anhidridă acetică cu adaos de acid sulfuric.

Din tabelul VII se remarcă efectul moderat hipoglicemiant produs de substanţele : MS_{61}, MS_{48}, MS_{47} şi MS_{59} şi uşoara creştere a glicemiei

Tabelul VII

Acţiunea substanţelor cercetate asupra glicemiei şi colesterolemiei la şobolan

Substanţa	Doza (mg/kg corp)	Modificarea procentuală a	
		glicemiei	colesterolemiei
MS_{47}	100	−10,40	−27,96
MS_{53}	,,	+ 7,46	−28,50
MS_{54}	,,	− 6,95	−29,50
MS_{60}	,,	− 4,16	−20,44
MS_{49}	,,	+12,50	−22,04
MS_{50}	,,	+11,80	−22,59
MS_{52}	,,	+10,40	−23,12
MS_{59}	,,	−10,42	−15,05
MS_{48}	,,	−13,88	−13,45
MS_{61}	,,	−16,67	−13,48
MS_{46}	,,	0	−19,35

produsă de compuşii : MS_{50}, MS_{49} şi MS_{52}. Lipsită de acţiune este substanţa MS_{46}.

Colesterolemia este diminuată de tratamentul cu substanţele de studiat, valorile de reducere a nivelului colesterolului seric total fiind cuprinse între : 13,45% şi 29,50%. Cele mai active au fost tioureidele : MS_{54}, MS_{53}, MS_{47} producînd scăderile cu 29,50, 28,50 şi respectiv 27,96%. Acţiune hipocolesterolemiantă au avut şi compuşii : MS_{52}, MS_{50}, MS_{49}, MS_{60} şi MS_{46}. Restul substanţelor au modificat într-o măsură mai mică conţinutul seric în colesterol.

DISCUȚII

Substanțele studiate în cadrul acestei lucrării încheie o serie de noi tioureide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic și se remarcă prin structura lor fie simetrică, fie nesimetrică.

În comparație cu alte substanțe din aceeași serie, acești compuși au efecte generale reduse, acțiune analgezică moderată, potențează somnul indus de tiopental și scad glicemia și colesterolemia la șobolan. Interesante sînt efectele lor metabolice, care au fost puse în evidență și la alte substanțe din această serie și care probabil le va face eventual utile pentru terapeutică, după studii mai amănunțite (5).

Ipoteza de lucru în sinteza acestor compuși a avut la bază ideea că prezența acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic într-o moleculă ar putea să-i imprime anumite proprietăți farmacodinamice, manifestate prin efecte la nivelul sistemului nervos central, al aparatului digestiv și influențe asupra unor constante biochimice, cum sînt glicemia, colesterolemia etc. (8, 9, 10).

Din rezultatele obținute în această cercetare, ca de altfel și în cursul unei întregi serii de lucrări, reiese că nu este suficientă introducerea într-o moleculă a acidului amintit pentru a imprima o activitate deosebită asupra SNC. Mai sînt necesare și alte elemente pentru ca substanța respectivă să prezinte o activitate farmacodinamică interesantă.

Oarecare apropiere structurală a substanțelor testate de molecula metil-tiouracilului a sugerat și studierea lor pentru stabilirea efectului antitiroidian, aceasta mai ales că pentru o substanță din această serie (MS_{26}) s-au făcut cercetări în paralel cu metil-tiouracilul și s-a constatat un efect gușogen apropiat pentru ambele substanțe. În continuare, se va face și o investigație pentru stabilirea efectului produs asupra metabolismului bazal la șobolan și a acțiunii gușogene.

CONCLUZII

Cei 11 noi derivați din seria tioureidelor acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic studiați au o toxicitate acută scăzută, produc efecte deprimante asupra SNC de intensitate moderată, scad viteza tranzitului intestinal normal și influențează mai puțin un tranzit stimulat, produc scăderi ale colesterolului seric total și unele diminuă moderat și glicemia la șobolan.

BIBLIOGRAFIE

1. CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A., MISSIR AL. — *Farmacia*, 1979, *26*, (1), 45.
2. CRISTEA E., MISSIR AL., CONSTANTINESCU I. — *Farmacia*, 1978, *26*, (4), 245.
3. CRISTEA E., MISSIR AL., RIZEA V., NICHIFOR M. — *Farmacia*, 1979, *27*, (3), 193.
4. CRISTEA E., MISSIR AL., RIZEA V., DOBRIN R. — *Farmacia*, 1980, *28*, (1), 7.
5. CRISTEA E., MISSIR AL. — Simpozion de Farmacodinamie, Timișoara, aprilie 1979, p. 138.
6. DOBRESCU D. — *Farmacodinamie*, ed. a II-a, Ed. didactică și pedagogică, București, 1977.
7. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A. — *Farmacodinamie*, lucrări practice, litog., IMF — București, 1978.
8. MISSIR AL., MIU C., CIONGA E. — *Farmacia*, 1977, *25*, (2), 123.

9. MISSIR AL., ZOTTA V., NEACȘU M. — *Farmacia*, 1978, *26*, (3), 183.
10. MISSIR AL. — Teză de doctorat, manuscris, IMF — București.
11. TURNER R. — Screening methods in pharmacology, *Academic Press*, Londra, 1965.

Articol intrat în redacție la 22.XII.1980.

Indicele de clasificare : 615.771.7—012

SUMMARY

Elena Cristea, Al. Missir, Ileana Chiriță, G. Dan, C. Georgescu — PHARMACODYNAMIC STUDY OF SOME NEW 3, 4, 5-TRIMETOXYBENZOIC ACID THIOUREIDS. Note VI

The study included the last 11 of the thioureid series of 3, 4, 5-trimetoxybenzoid acid with a view to estabilishing their pharmacodynamic profile. Preliminary test were carried on acute toxicity in mice, their action on the central nervous system, effects on the gastrointestinal tract, glycemia and total serum cholesterol.

Among the substances having a depressive effect of various intensity on the central nervous system were : MS_{46}, MS_{48}, MS_{52}, MS_{53} and MS_{60}. The compounds MS_{50}, MS_{52}, MS_{54} and MS_{59} reduce the rate of displacement of the intestinal content more intensely than papaverin used as standard reference. The effects on lowering glycemia and cholesterolemia were moderate, ranging between 15% and 29.50%.

The tested compounds are simple or bis-thioureids, with alkyl or aryl substituents ; their pharmacodynamic effect is not more efficient than that of the other substances of the same series, previously tested.

РЕЗЮМЕ

Елена Кристя, Ал. Миссир, Иляна Кирицэ, Г. Дан, К. Джеорджеску — ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЕЛДОВАНИЯ НОВЫХ ТИОУРЕИДОВ 3,4,5-ТРИМЕТОКСИБЕНЗОЕВОЙ КИСЛОТЫ. ЧАСТЬ VI-Я.

Из серии тиоуреидов 3,4,5-триметоксибензоевой кислоты последние 11 веществ исследовались для установления стабильности их фармакодинамического профиля. Были сделаны предварительные тестирования на острую токсичность у мышей, исследования о воздействии на центральную нервную систему, эффекты на пищеварительный тракт и на глицемию и тотальный сывороточный холестерол.

Вещества оказывают подавляющее воздействие на S.N.C. различной интенсивности, наиболее интересными являются: MS_{46}, MS_{48}, MS_{52}, MS_{53}, MS_{60}. Соединения: MS_{50}, MS_{52}, MS_{54}, MS_{59} более интенсивно уменьшают скорость перемещения содержания кишек, чем папаверин, используемый как эталон. Эффекты снижения глицемии и холестеремии умерены, содержатся между 15% и 29,50%.

Тестируемые соединения являются простыми тиоуреидами или биотиоуреидами, с алкиловыми или ариловыми заменителями и не оказывают более яркого фармакодинамического воздействия по сравнению с другими веществами той же серии, которые изучались раннее.

Studiul activității biologice a unor noi tiosemicarbazide și a derivaților acestora cu nucleu triazolic și tiadiazolic
II. Testarea activității antifungice

C. Ciugureanu, T. Iorga, I. Iorga

Facultatea de tehnologie chimică și Institutul de igienă și sănătate publică, Iași

REZUMAT

Acil-tiosemicarbazidele, triazolii și tiadiazolii derivați de la hidrazida acidului 4-clor-2-hidroxi-benzoic, testați în prealabil sub aspectul toxicității, s-au dovedit a fi netoxici. Plecînd de la această constatare, substanțele au fost incluse într-un studiu care urmărește activitatea biologică în strînsă corelație cu structura chimică. S-a urmărit acțiunea asupra mai multor fungi și levuri, precum și a unei game destul de largi de microbi. Pentru veridicitatea testului, au fost utilizate mai multe metode de cercetare și au fost încercate și substanțe cu acțiune bine cunoscută.

Rezultatele, prezentate tabelar și parțial sub formă de figuri, demonstrează că o parte din produșii testați prezintă o bună activitate antifungică, comparabilă cu cea a produșilor cunoscuți. Aceste rezultate, corelate cu altele obținute anterior pe o serie de tiosemicarbazide, triazoli și tiadiazoli derivate de la acidul p-aminobenzoic, permit concluzii referitoare la legătura între structura chimică și activitatea biologică.

Thiozolum
Antibiotice antifungice

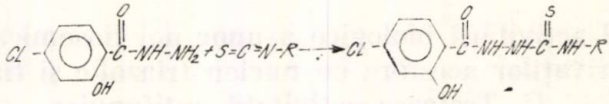
Cercetarea unui număr mare de compuși chimici care prezintă în moleculă resturi de tiosemicarbazidă sau nucleu de tiadiazol sau triazol, ce manifestă proprietăți farmacodinamice, a condus la concluzia că acțiunea sinergică a acestor compuși este mult influențată de natura și poziția în moleculă a altor grupe de atomi.

Depistarea acelor asociații de atomi care să favorizeze acțiunea biologică și să diminueze în același timp toxicitatea acestor grupări presupune prepararea și studiul unui număr foarte mare de compuși.

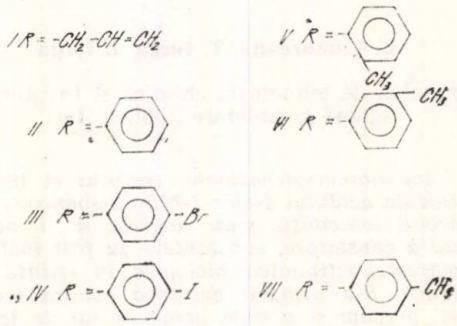
Într-o serie de lucrări anterioare a fost prezentată sinteza și studiul activității biologice a unei noi serii de acil-tiosemicarbazide derivate de la acidul p-amino-benzoic (1), precum și derivații lor de triazol (2) și tiadiazol (3). A fost cercetată de asemenea capacitatea complexantă a acestor tiosemicarbazide față de ionii de cupru (4), nichel (5) și cadmiu (6), dată fiind corelația pe care o fac unii cercetători între activitatea biologică și capacitatea de complexare a ionilor metalici bioactivi (7).

Plecînd de la faptul că acidul 4-clor-2-hidroxi-benzoic are acțiune asupra unei game largi de agenți patogeni, am presupus că prin asocierea restului de la acest acid la grupările de tiosemicarbazidă și la nucleele de tiadiazol și triazol vom obține compuși cu proprietăți farmacodinamice interesante.

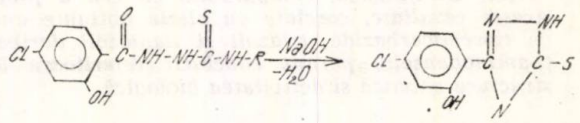
Tiosemicarbazidele au fost preparate de noi prin reacția dintre hidrazida acidului 4-clor-2-hidroxi-benzoic și diverși izotiocianați (8):



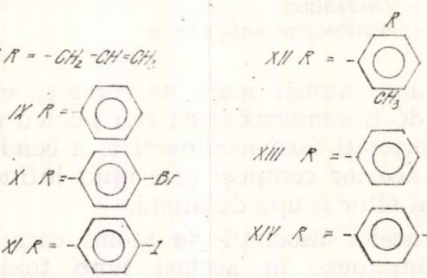
în care: I R = $-CH_2-CH=CH_2$



Derivații de triazol au fost sintetizați prin reacția de ciclizare în mediu bazic a acestor tiosemicarbazide (9):



în care: VIII R = $-CH_2-CH=CH_2$



Tiadiazolii cu rest de acid 4-clor-2-hidroxi-benzoic au fost preparați prin reacția de eliminare a apei din aciltiosemicarbazidele respective, în prezența acidului sulfuric (10).

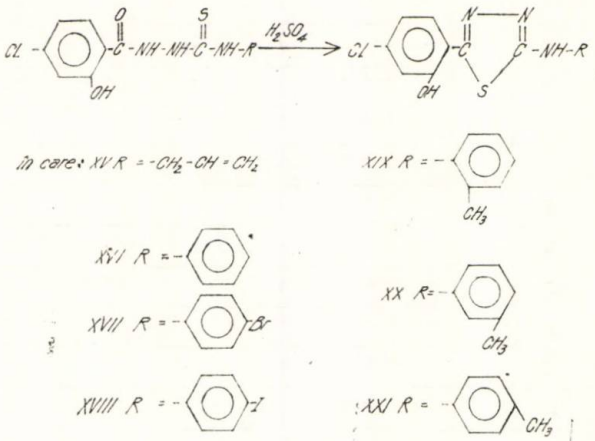
Extinderea studiului asupra acestei noi serii de compuși ne va permite să stabilim o corelație între proprietățile farmacodinamice și structura chimică.

Partea experimentală.

Produșii chimici I-XXI au fost testați în prealabil sub aspectul toxicității. Rezultatele obținute demonstrează că mulți dintre acești com-

puşi au o toxicitate foarte mică, încît pot fi utilizaţi în cazul în care ar prezenta o bună activitate biologică (11).

În această notă prezentăm rezultatele cu privire la testarea activităţii antifungice a compuşilor I-XXI.



TESTAREA ACTIVITĂŢII ANTIFUNGICE

În cadrul testării activităţii biologice a compuşilor I-XXI, s-a efectuat un studiu asupra mai multor fungi şi levuri, responsabili de o serie de afecţiuni.

Pentru cultivarea şi izolarea ciupercilor microscopice s-a folosit mediul Sabouraud pentru *Candida albicans* şi *Tr. gypseum* şi mediul geloză şi Czapek pentru celelalte levuri şi fungi, care sînt trecute în tabelul I.

Mediul Sabouraud, preparat după formula : agar-agar 25 g, maltoză 40 g, peptonă 10 g şi apă distilată 1 000 ml (12), repartizat în plăci Petri şi termostatat la 37°C, timp de 24 de ore, a fost însămînţat cu tulpini de *Tr. gypseum* şi respectiv cu emulsie de *Candida albicans* în ser fiziologic.

Emulsia de *Candida* se face în aşa fel încît să conţină un miliard de elemente patogene/ml.

În cazul ambelor ciuperci, mediul solid din placa Petri a fost însămînţat cu 1 ml suspensie de levuri. Plăcile însămînţate au fost termostatate la 37°C, timp de 30 de minute, cînd suprafaţa mediului se usucă.

Deoarece substanţele de cercetat sînt insolubile în apă, fiind solubile doar în acetonă, dimetilsulfoxid, dimetilformamidă, soluţii alcaline, pentru a înlătura influenţa solventului asupra culturilor de ciuperci, s-a aplicat substanţa pură pe mediul solid în cazul *Candida albicans* şi *Tr. gypseum.* În aceste condiţii nu poate să-şi manifeste acţiunea în totalitate asupra germenilor patogeni. Rezultatele obţinute, redate parţial în fig. 1—4, permit o apreciere justă a acţiunii antifungice a compuşilor testaţi, dar, credem, acestea ar fi mult mai pozitive în cazul în care s-ar utiliza soluţii ale lor.

Pentru a verifica justeţea testului, a fost încercat în aceleaşi condiţii şi acidul 4-clor-2-hidroxi-benzoic, cunoscut ca antimicotic. Comparînd rezultatele obţinute la produşii noştri, cu cele obţinute în cazul aci-

Tabelul 1

Spectrul antifungic și antilevuric

Fungi și levuri	mg/ml	Substanță testată										Tipul de termostatare în ore																			
		IV					VI					VIII					IX					XIV					XV				
		24	48	72	96	144	24	48	72	96	144	24	48	72	96	144	24	48	72	96	144	24	48	72	96	144	24	48	72	96	144
Trichotaecium roseum	1	−	−	−	−	±	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−
	0,5	−	−	±	±	±	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−	−	−	±	±	±	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−
	0,25	−	−	±	±	±	−	−	±	±	±	−	−	−	±	±	−	−	±	±	±	−	−	−	−	±	−	−	−	±	±
Aspergillus flavius	1	−	−	−	−	±	−	±	+	+	+	−	±	+	+	+	−	±	+	+	+	−	±	+	+	+	−	−	−	−	±
	0,5	−	−	−	−	±	−	±	+	+	+	−	±	+	+	+	−	+	+	+	+	−	±	+	+	+	−	±	±	±	±
	0,25	−	−	±	±	±	±	±	+	+	+	−	±	+	+	+	−	+	+	+	+	−	±	+	+	+	−	±	±	+	+
Candida pulcherima	1	±	±	±	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	0,5	±	±	±	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	+	−	−	−	±	±	−	−	−	−	−
	0,25	±	±	±	±	±	−	−	−	−	±	−	−	−	−	±	−	−	−	±	+	−	−	−	±	±	−	−	−	−	−
Hansenula anomala	1	−	±	±	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	0,5	−	±	±	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	−	−	−
	0,25	−	±	±	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	−	−	−
Pichia farinosa	1	±	±	±	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	0,5	±	±	±	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−	−	±	+	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−
	0,25	±	±	±	±	±	−	−	−	−	−	−	−	±	±	+	−	−	±	±	+	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−
Sacharomices cerevisiae	1	±	±	±	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−	−	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	0,5	±	±	±	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	−	±	±	−	−	−	−	−
	0,25	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	−	±	±	−	−	−	−	−
Fusarium speciae	1	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	−	−	−	−	−	±	±	±	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−
	0,5	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	−	−	±	−	−	±	±	±	−	−	−	±	±	−	−	−	±	±
	0,25	−	−	±	±	±	−	−	−	±	±	−	±	+	+	+	−	±	+	+	+	−	−	−	±	±	−	−	−	±	±

Legendă: − lipsă dezvoltare; ± dezvoltare foarte slabă; + dezvoltare bună; ++ dezvoltare foarte bună.

Fig. 1. — Acidul 4-clor-2-hidroxi-benzoic

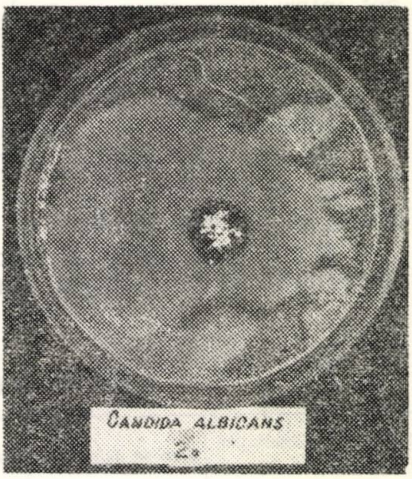


Fig. 2. — 5-(4'-clor-2'-hidroxifenil)-2-(alil-amino)-1, 3, 4-tiadiazol

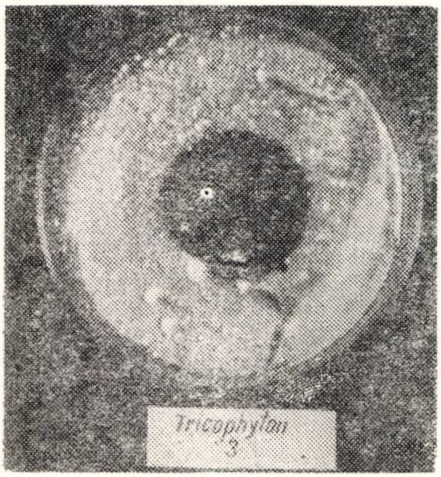


Fig. 3. — Acidul 4-clor-2-hidroxi-benzoic

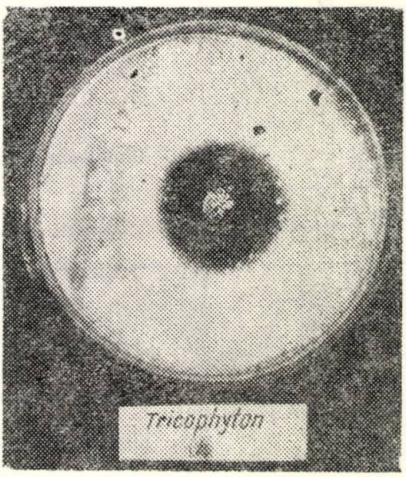


Fig. 4. — 5-(4'-clor-2'-hidroxifenil-2-(alil-amino)-1, 3, 4-tiadiazol

dului 4-clor-2-hidroxi-benzoic, s-a dovedit a fi foate activ compusul XV, derivatul de tiadiazol care conţine radicalul alil.

Din figuri se observă că pentru *Tr. gypseum* zona de inhibiţie (zona de culoare închisă din centrul fotografiei), dată de acidul 4-clor-2-hidroxi-benzoic, are un diametru de 50 mm, iar cea produsă de derivatul de tiadiazol (XV) are un diametru de 40 mm.

În cazul testării pe *Candida albicans*, zona de inhibiţie produsă de acidul 4-clor-2-hidroxi-benzoic are diametrul de 12 mm, în timp ce zona de inhibiţie provocată de compusul XV are diametrul de 10 mm.

Faptul că, din întreaga gamă de substanţe testate, prezintă activitate mai pronunţată derivatul de tiadiazol care are grefat pe heterociclu radicalul alil, ne face să credem că acţiunea antifungică este favorizată de radicalii nesaturaţi, care, prin intermediul electronilor mobili,

pot interacţiona uşor cu mediul, provocînd modificări care inhibă dezvoltarea ciupercilor.

Pentru levurile şi fungii inseraţi în tabelul I, cultivate pe mediul de geloză şi Czapek, s-au folosit soluţii în dimetilformamidă (DMFA) ale substanţelor I—XXI (100 mg/ml solvenţi).

Pentru toate probele s-a folosit un inocul de o concentraţie de 1/100. Probele au fost termostate la 37°C, observaţiile efectuîndu-se la intervale de 24, 48, 72, 96 şi 144 de ore.

Rezultatele obţinute pentru o parte din compuşii testaţi (compuşi cu acţiune mai pronunţată) sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul II

Levuri-martor (1 ml DMFA/100 ml m.d.c.)

Timpul de termostatare (ore)	*Candida pulcherima*	*Hansenula anomala*	*Pichia farinosa*	*Sacharomyces cerevisiae*
24	−	−	−	−
48	±	±	±	±
72	++	±	++	+
96	++	+	++	+
144	++	+	++	+

Tabelul III

Fungi-martor (1 ml DMFA/100 ml d.m.c.)

Tipul de termostatare	*Aspergillus flavus*	*Fusarium speciae*	*Trichothecium roseum*
24	−	−	−
48	+	±	−
72	++	+	±
96	++ pigment galben	++	±
144	++ pigment verde-olive	++	+

Tabelul IV

Levuri martor fără DMFA

Timpul de termostatare	*Candida pulcherima*	*Hansenula anomala*	*Pichia farinosa*	*Scheromyces cerevisiae*
24	−	−	−	−
48	±	±	±	±
72	++	±	++	+
96	++	+	++	+
144	++	+	++	+

În paralel, pentru a pune în evidenţă influenţa solventului şi a mediului, s-au utilizat probe martor de DMFA şi mediu de cultură fără substanţă (tabelele II şi III) şi mediu de cultură pur (fără substanţă şi solvent) (tabelele IV şi V).

Tabelul V

Fungi-martor fără DMFA

Tipul de termostatare	*Aspergillus flavum*	*Fusarium speciae*	*Trichothecium roseum*
24	—	—	—
48	+	±	—
72	++	+	±
96	++ pigment galben	++	±
144	++ pigment verde	++	+

A fost de asemenea testată, în aceleaşi condiţii, hidrazida acidului p-clor-hidroxi-benzoic.

Din datele obţinute rezultă că acţiunea antifungică depinde atît de natura substanţei (poziţia şi natura radicalilor grefaţi pe nucleul aromatic marginal), cît şi natura ciupercii testate.

BIBLIOGRAFIE

1. BUDEANU E., BUDEANU C., CIUGUREANU C. — *An. şti. Univ. Al. I. Cuza, Iaşi*, 1967, XIII, S.I.C., 2, 157.
2. BUDEANU C. K., CIUGUREANU C. — *An. şti. Univ. Al. I. Cuza, Iaşi*, 1968, XIV, S.I.C., 1, 81.
3. BUDEANU C. H., CIUGUREANU C. — *An. şti. Univ. Al. I. Cuza, Iaşi*, 1969, XV, S.I.C., 1, 61.
4. BUDEANU E., BUDEANU C. H., CIUGUREANU C. — *An. şti. Univ. Al. I. Cuza, Iaşi*, 1968, S.I.C., 1, 93.
5. BUDEANU C. H., CIUGUREANU C. — *An. sti. Univ. Al. I. Cuza, Iaşi*, 1970, XVI, S.I.C., 2, 135.
6. BUDEANU C. H., CIUGUREANU C. — *An. sti. Univ. Al. I. Cuza, Iaşi*, 1969, XV, S.I.C., 2, 145.
7. BUU-HOF N. P., YUONG N. D., HYM N. H. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1954, 238, 295.
8. CIUGUREANU C., IORGA T., CIUGUREANU M. — *Bul. Inst. Politch. Iaşi*, 1979, XXV, 1—2, S. II, 95.
9. BUDEANU C. H., IORGA T., CIUGUREANU C., IORGA I. — *Rev. Chim.*, 1979, *30*, 7, 633.
10. BUDEANU C. H., IORGA T., CIUGUREANU C., IORGA I. — *Rev. Chim.*, 1979, *30*, 12, 5.
11. IORGA T., CIUGUREANU C., IORGA I. — *Farmacia (Buc.)*, 1980, XXVIII, 2.
12. BÎLBÎE V. — *Microbiologie (Buc.)*, 1964, 112, 113.

Articol intrat în redacţie la 3.XI.1980.

Indicele de clasificare : 615.779.95—012

SUMMARY

C. *Ciugureanu, T. Iorga, I. Iorga* — STUDY OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOME NEW THIOSEMICARBAZIDES AND THEIR DERIVATIVES WITH TRIAZOL AND THIADIAZOL NUCLEUS. II. TESTING OF ANTIFUNGIC ACTIVITY

Acyl-thiosemicarbazides, triazol and thiadiazol derivatives of 4-chlor-2-hydroxy-benzoic acid hydrazide, previously tested from the viewpoint of their toxicity proved to be non-toxic. Starting from these findings the substances were

included in the study of their biological activity closely correlated with their chemical structure. Their action on several fungi and yeasts as well as afairly wide range of microbes was investigated. Several methods of investigation, using several substances with a well known action, were used in order to test reliability.

The results given in tables and partly in the figures show that the products tested have a good antifungic activity comparable to the of the known products. Correlation of these results with earlier ones obtained previously with a series of thiosemicarbazides, triazols and thiadiazols, derivatives of p-aminobenzoic acid, permit conclusions regarding the relationship between the chemical structure and biological activity.

РЕЗЮМЕ

К. Чугуряну, Т. Иорга, И. Иорга — ИССЛЕДОВНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НОВЫХ ТИОПОЛУКАРБАЗИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ С ТРИАЗОЛИЕВЫМ И ТИАДИАЗОЛИЕВЫМ ЯДРОМ. III. ТЕСТИРОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ.

Ацил-тиополукарбазиды, триазолы и тиадиазолы, производные от гидразида 4-хлор-2-гидрокси-бензоевой кислоты, которые предварительно тестировались с точки врения токсичности, были нетоксическими. Исходя из этой констатации, эти вещества были включены в исследование, целью которого является биологическая деятельность в тесной связи с химической структурой. Исследовались воздействие на несколько фунги и левуры, а также и на довольно широкий диапазон микробов. Для правильности тестирования было использовано несколько методов исследования и были использованы и вещества, воздействие которых хорошо известно.

Результаты, представленные в таблицах и частично в рисунках, демонстрируют, что часть тестированных веществ имеет хорошее антифунгидовой воздействие, которое может сравниваться с известными производными. Эти результаты, связанные с другими, ранее полученными результатами на серии тиополукарбозидов, триазолов и тиадиазолов, производные от п-аминобензоевой кислоты, позволяют сделать выводы о связи между химической структурой и биологической деятельностью.

Studiul activității biologice a unor noi tiosemicarbazide și a derivaților acestora cu nucleu triazolic și tiadiazolic

III. Testarea activității antimicrobiene

C. Ciugureanu, T. Iorga, I. Iorga

Facultatea de Tehnologie Clinică-Iași
Institutul de igienă și sănătate publică-Iași

REZUMAT

Plecînd de la faptul că acidul 4-clor-2-hidroxi-benzoic are proprietăți farmacodinamice bine cunoscute, s-a efectuat un studiu care urmărește activitatea biologică a unor acil-tiosemicarbazide, triazoli și tiadiazoli care conțin în moleculă un rest al acestui acid. Testate în prealabil sub aspectul toxicității, substanțele luate în studiu s-au dovedit a fi netoxice. Pentru veridicitatea testului au fost încercate și substanțe cu acțiune cunoscută.

Rezultatele obținute pe o gamă largă de microbi demonstrează că o parte din produșii testați prezintă o bună acțiune antimicrobiană, permițînd stabilirea unei corelații între structura chimică și activitatea biologică.

Semicarbozide

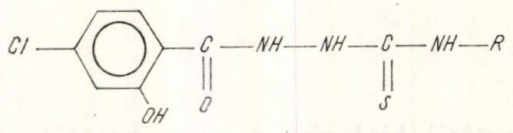
Într-o serie de articole publicate anterior au fost prezentate rezultatele noastre cu privire la sinteza și studiul activității biologice a unei noi seri de acil-tiosemicarbazide derivate la acidul p-amino-benzoic (1), precum și a derivațiilor de triazol (5) și tiadiazol (3). A fost studiată de de asemenea proprietatea tiosemicabazidelor de a forma complecși cu ioni de cupru (12), nichel (13) și cadmiu (14), ca urmare a faptului semnalat în literatura de specialitate (15), că există o corelație strînsă între capacitatea complexantă a unui compus chimic și activitatea lui biologică.

Avînd în vedere faptul că acidul 4-clor-hidroxi-benzoic manifestă proprietăți farmacodinamice bine cunoscute, am presupus că prin asocierea restului de la acest acid la grupările de tiosemicarbazidă și la nucleele de triazol și tiadiazol, vom obține compuși activi biologic.

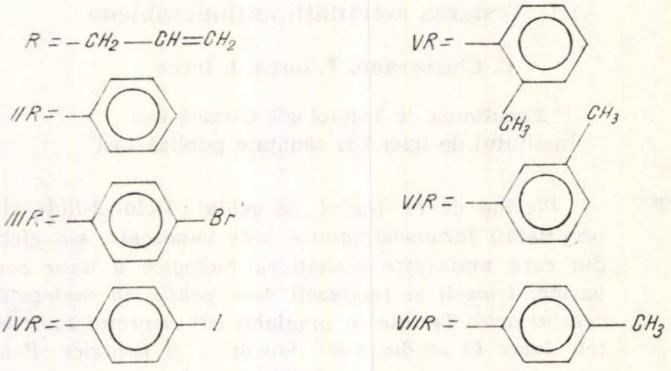
Pe de altă parte acil-tiosemicarbazidele (1, 2), derivații de 1, 3, 4-tiadiazol (3, 4) și cei de 1, 2, 4-triazol (5, 6) se încadrează prin structura și

compoziția lor chimică în grupele de compuși semnalați în literatură ca avînd o bună activitate antimicrobiană (7) ... (11).

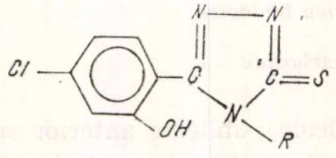
Au fost luați în studiul 21 de compuși noi, dintre care 7 tiosemicarbazide cu formula generală (2) :



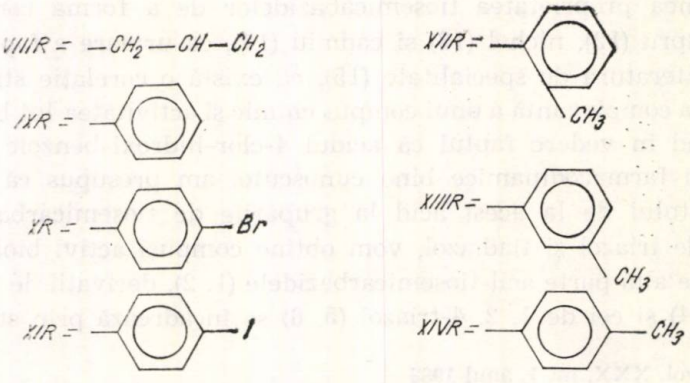
în care :



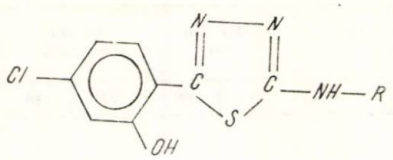
Au fost testați derivații de triazol ai acestor tiosemicarbazide (6) :



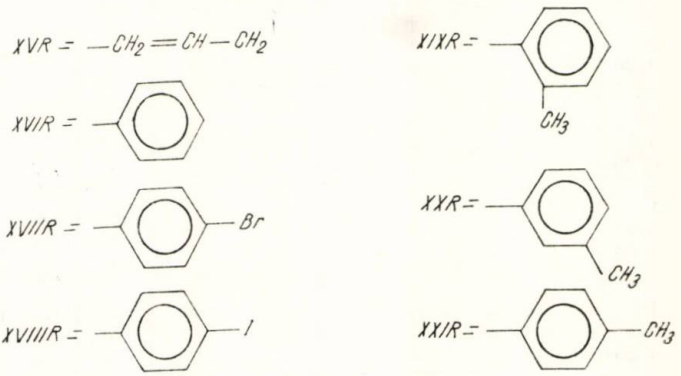
în care :



De asemenea, testul a cuprins și 7 derivați de tiadizol (4) cu formula generală :



în care :



Toxicitatea redusă a celor XXI compuși sintetizați care fac obiectul acestei lucrări, apreciată cu ajutorul testului pe plantule și a testului pe protozoare (16) și parțial pe animale, constituie un motiv pentru studiul biologic sistematic.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Activitatea antimicrobiană a fost testată pe o gamă largă de microorganisme, reprezentînd atît grupe ale germenilor grampozitivi, cît și pe cel al germenilor gramnegativi (tabelul 1).

Pentru a avea rezultate cît mai concludente, testarea s-a efectuat prin diferite metode. Cele mai multe substanțe au fost testate prin metoda diluțiilor succesive, utilizînd medii de cultură diferite, în funcție de microorganismele față de care s-a efectuat testarea. Compușii fiind insolubili în apă, s-au utilizat soluții de DMFA de diferite concentrații, astfel ca, prin adăugarea unui ml din aceste soluții în 30 ml mediu de cultură gelază topită, să se obțină concentrații de 1 mg/ml, 0,5 mg/ml și 0,25 mg/ml. Solventul în cantitate de 0,33—0,58 ml, în care s-a adăugat mediu odată cu substanțele respective, nu influențează dezvoltarea florei microbiene.

Substanțele inoculate mediului de cultură în concentrație de 1/100 au fost sterilizate la 115—120°C, temperatură care nu a afectat compoziția chimică, dat fiind că toate se topesc la temperaturi mai mari de 172°C.

Activitatea antimicrobiană a acestor compuși a fost apreciată în funcție de creșterea sau inhibarea germenului testat. Interpretările s-au efectuat după 24 de ore, respectiv 48 de ore de testare la 37°C.

Tabelul I

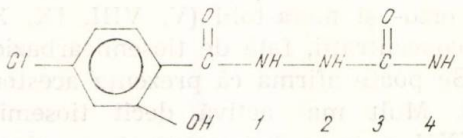
Spectrul activității antimicrobiene

Nr. probă	mg/ml	Germeni patogeni și tipul de termostatare în ore									
		Stafilococus aureus		*Escherichia coli*		*Bacillus mycoides*		*Shigella flexner*		*Bacillus subtilis*	
		24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
I	1	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	0,5	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	0,25	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±
II	1	−	−	+	+						
	0,5	−	±	+	+						
	0,25	−	+	+	+						
III	1	−	−	+	+						
	0,5	−	−	+	+						
	0,25	−	±	+	+						
IV	1	−	−	−	−	−	−	+	+	−	−
	0,5	−	−	−	−	−	−	+	+	−	−
	0,25	−	−	−	−	−	±	+	+	−	−
V	1	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	0,5	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	0,25	−	−	−	−	−	−	±	+	−	−
VI	1	−	−	±	+						
	0,5	−	−	±	+						
	0,25	−	−	+	+						
VII	1	−	−	±	+						
	0,5	−	−	±	+						
	0,25	−	−	+	+						
VIII	1	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	0,5	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−
	0,25	+	−	−	−	−	−	±	+	−	−
IX	1	−	−	+							
	0,5	−	−	+							
	0,25	−	−	+							
X	1	−	−	±	+						
	0,5	−	−	±	+						
	0,25	±	+	+	+						
XI	1	−	±	+	−	−	−	−	−	±	−
	0,5	−	±	+	−	±	−	−	±	+	−
	0,25	−	+	+	±	+	−	−	±	+	−
XII	1	+	±	+							
	0,5	+	+	+							
	0,25	+	+	+							
XIII	1	−	+	+	−	−	−	±	+	+	−
	0,5	−	+	+	−	−	−	±	+	+	±
	0,25	−	+	+	±	−	−	±	+	+	+
XIV	1	−	+	+							
	0,5	−	+	+							
	0,25	−	+	+							

(Tabelul I continuare)

Nr. probă	mg/ml	Germeni patogeni şi timpul de termostatare în ore									
		Stafilococcus aureus		*Escherichia coli*		*Bacilus myocides*		*Shigella flexner*		*Bacillus subtilis*	
		24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
XV	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±
	0,5	–	–	–	–	±	–	±	–	–	±
	0,25	–	–	–	±	+	–	±	–	–	+
XVI	1	–	–	±							
	0,5	–	±	+							
	0,25	–	±	+							
XVII	1	–	–	±	–	+	+	+	+	+	–
	0,5	–	+	+	–	+	+	+	+	+	–
	0,25	–	+	+	–	+	+	+	+	+	–
XIX	1	–	–	–							
	0,5	–	±	+							
	0,25	–	±	+							
XX	1	–	+	+							
	0,5	–	+	+							
	0,25	–	+	+							
XXI	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	0,5	–	–	–	–	–	–	±	±	±	–
	0,25	–	–	–	±	+	±	+	±	+	–
XXII	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	0,5	–	–	–	–	–	±	+	–	–	–
	0,25	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–

În aceleaşi condiţii a fost testată şi 1-(4-clor-2-hidroxi-benzoil)-4-fenil-semicarbazida, care diferă de tiosemicarbazida VI prin aceea că are oxigen în locul sulfului de la carbonul 3 al grupării tiosemicarbozidice (formula 7).



Rezultatele observaţiilor noastre sînt trecute în tabelul I.

Pentru o apreciere mai justă din punct de vedere cantitativ a activităţii antimicrobiene, cu scopul de a verifica justeţea observaţiilor inserate în tabelul I, cîteva substanţe au fost testate prin alte metode.

Pe mediul de geloză simplă, solid, aflat în plăci Petri, s-a însămînţat germenele patogen. După ce placa a fost uscată la 30°C, s-a aplicat substanţa testată (solidă, pură) în mijlocul ei, în concentraţie de 0,5 mg. După 48 de ore de termostatare la 37°C, s-a măsurat diametrul zonei de inhibiţie. Rezultatele obţinute au fost trecute în tabelul II şi sînt în concordanţă cu cele inserate în tabelul I. Pentru comparaţie, a fost testat prin această metodă şi acidul 4-clor-2-hidroxi-benzoic (XXIII).

Tabelul II

Activitatea antimicrobiană

Substanța testată	Germenele patogen diametrul zonei de inhibiție (cm)	
	Staphilococus aureus Oxford	*Escherichia coli*
I	2,5	2,5
IV	2,5	2,5
V	2,3	2,3
VIII	2,0	2,0
IX	1,5	1,0
XI	1,5	1,0
XIII	2,0	1,0
XV	2,5	2,0
XVII	2,0	1,0
XXI	2,5	2,5
XXIII	3,0	3,0

O altă metodă utilizată pentru testarea acțiunii bacteriostatice a fost metoda diluțiilor succesive, utilizînd drept mediu lichid bulion nutritiv, adus în prealabil la pH = 9—10.

În fiecare balon (trei pentru fiecare substanță) destinat testării, au fost introduși 16 ml bulion nutritiv, în care s-a adăugat substanța de cercetat în anumite concentrații: 1 000 γ/ml, 1 250 γ/ml, 1 500 γ/ml, 1 750 γ/ml.

După dizolvarea pH-ul a fost adus la 7—8 și totul a fost sterilizat la 110°C.

Însămînțarea mediului s-a făcut în doze fixe de inocul, 0,01 ml din cultura de 20 de ore la 37°C, cu bulion din fiecare germen diluată la aproximativ zece miliarde bacterii/ml. Eprubetele astfel însămînțate, conținînd fiecare cîte 2 ml mediu, au fost incubate la 37°C, timp de 24 de ore, după care a fost testată acțiunea bacteriostatică prin însămînțare, din fiecare tub, pe mediu solid Drigalschi.

În continuare tuburile au fost incubate încă 24 de ore, după care s-a testat în același mod acțiunea bactericidă a substanțelor.

S-au folosit deci, în experiment, tuburi cu mediu neînsămînțat (martor pentru sterilitatea mediului) și tuburi cu bulion nutritiv simplu, adus la pH = 7,5—8, însămînțările în aceeași cultură (martor pentru a cerceta creșterea acestor bacterii în condițiile pH-ului = 7,5—8).

Rezultatele sînt consemnate în tabelul III.

Rezultatele obținute în urma acestui test ne permit o serie de observații legate de corelația structură-activitate. Se observă din datele tabelate că tiosemicarbazidele substituie la nucleul aromatic marginal cu radicalii alil, iod, orto- și meta-tolil (V, VIII, IX, X) sînt deosebit de active la aceleași concentrații, față de tiosemicarbazida cu radicalul aril nesubstituit (VI). Se poate afirma că prezența acestor radicali amplifică acțiunea biologică. Mult mai activă decît tiosemicarbazida VI este și semicarbazida XXII, ceea ce demonstrează că oxigenul are un rol biologic mai accentuat decît sulful, în aceste teste.

De asemenea, s-a constatat că bioacțiunea depinde și de poziția unor radicali pe nucleul aromatic marginal. Astfel, din seria de tiosemicarbazide ce conțin radicalul metil în orto- (IX), meta- (X), para- (XI), sînt foarte active cele care au metilul în orto- (IX) și meta (X).

Compușii obținuți prin ciclizarea tiosemicarbazidelor au activitate diferențiată : derivații de tiadiazol, în general sînt mai activi decît cei de triazol și decît tiosemicarbazidele de la care provin.

Activitatea compușilor este diferențiată în funcție de germenii testați, fiind în general mai accentuată față de *Staphilococcus aureus* și *Escherichia coli.*

Tabelul III

Spectrul antimicrobian

Germenele patogen	ml	Substanța testată și timpul de termostatare în ore															
		I		V		VI		VII		VIII		XII		XX		XXI	
		24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
Salmonella thyphi A	1 000	−	−	+	+	+	−	+	+	−	−	+	−	+	+	+	−
	1 250	−	−	+	±	±	−	+	−	−	−	+	−	+	±	+	−
	1 500	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	+	−	+	±	+	−
	1 750	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	+	±	+	−
Salmonella typhi E_1	1 000	−	−	−	−	±	±	+	+	−	−	+	−	±	−	+	−
	1 250	−	−	−	−	±	−	+	−	−	−	±	−	±	−	+	−
	1 500	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	±	−	−	−	+	−
	1 750	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	+	−
Salmonella typhi murium	1 000	±	−	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+
	1 250	±	−	+	+	+	+	+	+	+	±	+	−	+	+	+	±
	1 500	−	−	±	−	+	+	+	+	±	−	+	−	+	+	+	−
	1 750	−	−	±	−	+	+	+	−	±	−	+	−	+	+	+	−
Salmonella heidelberg	1 000	+	+	+	±	+	+	+	+	+	±	+	−	±	−	+	+
	1 250	+	+	+	±	+	+	+	+	+	±	+	−	±	−	+	+
	1 500	±	−	±	−	+	−	+	−	−	−	±	−	−	−	+	+
	1 750	±	−	±	−	+	−	+	−	−	−	±	−	−	−	+	−
Shigella flexneri 2 a	1 000	−	−	±	−	+	+	+	+	−	−	−	−	±	−	±	−
	1 250	−	−	±	−	+	−	+	−	−	−	−	−	±	−	−	−
	1 500	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	1 750	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Shigella sonne	1 000	±	−	+	+	+	+	+	+	+	+	±	−	+	+	+	−
	1 250	±	−	+	+	+	+	+	−	+	+	±	−	+	+	+	−
	1 500	−	−	+	+	+	+	+	−	±	±	±	−	+	+	+	−
	1 750	−	−	+	+	+	+	+	−	±	±	−	−	+	+	+	−
Escherichia coli O_{111}	1 000	−	−	+	+	+	+	+	+	±	±	±	−	+	+	+	+
	1 250	−	−	+	+	+	+	+	±	±	−	±	−	+	+	+	+
	1 500	−	−	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	+	+	−	−
	1 750	−	−	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	+	+	−	−
Escherichia coli O_{55}	1 000	−	−	+	+	+	+	+	+	+	±	+	−	+	±	+	+
	1 250	−	−	+	+	+	−	+	−	±	−	−	−	+	±	+	−
	1 500	−	−	+	+	+	−	+	−	±	−	−	−	±	−	+	−
	1 750	−	−	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	±	−	+	−

BIBLIOGRAFIE

1. BUDEANU E., BUDEANU C. H., CIUGUREANU C. — *An. ști. Univ. Al. I. Cuza, Iași*, 1967, XIII, S.I.C., 2, 157.
2. CIUGUREANU C., IORGA T., CIUGUREANU M. — *Bul. inst. polit. Iași*, 1979, XXV, 1—2, S. II., 95.
3. BUDEANU C. H., CIUGUREANU C. — *An. ști. Univ. Al. I. Cuza, Iași*, 1969, XV, S.I.C., 1, 61.
4. BUDEANU C. H., IORGA T., CIUGUREANU C., IORGA I. — *Rev. Chim. (Buc.)*, 1979, 30, 12, 5.
5. BUDEANU C. H., CIUGUREANU C. — *An. ști. Univ. Al. I. Cuza, Iași*, 1968, XIV, S.I.C., 1, 81.

6. BUDEANU C. H., IORGA T., CIUGUREANU C., IORGA I. — *Rev. Chim. (Buc.)*, 1979, 20, 7, 633.
7. BUU HOI, N. P., XUONG D. N., GOZARE M. J. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1956, 363.
8. SCIUKINA N. M., MAKEEVA O. — *Dokl. Akad. Nauk.*, S.S.R., 1958, 84, 981.
9. SHAPIRO M. D. — *Chem. Abstr.*, 1958, 52, 578.
10. * * * — Brevet american, 183 241, 1965.
11. * * * — Brevet japonez, 6 344, 1967.
12. BUDEANU E., BUDEANU C. H., CIUGUREANU C. — *An. şti. Univ. Al. I. Cuza, Iaşi*, XIV, S.I.C., 1, 93, 1968.
13. BUDEANU C. H., CIUGUREANU C. — *An. şti. Univ., Al. I. Cuza, Iaşi*, XVI, S.I.C., 1970, 2, 135.
14. BUDEANU C. H., CIUGUREANU C. — *An. şti. Univ., Al. I. Cuza, Iaşi*, 1969, XV, S.I.C., 20, 145.
15. BUU HOF N. P., XUONG D. N., HYM N. H. — *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1954, 238, 295.
16. IORGA T., CIUGUREANU C., IORGA I. — *Farmacia (Buc.)*, 1980, XXVIII, 2.

Articol intrat în redacţie la 3.XI.1980.

Indicele de clasificare : 547.497.1 : 547.789

SUMMARY

C. Ciugureanu, T. Iorga, I. Iorga — STUDY OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOME NEW THIOSEMICARBAZIDES AND THEIR DERIVATIVES WITH A TRIAZOL AND A THIADIAZOL NUCLEUS. III. THE TESTING OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Starting from the known pharmacodynamic properties of 4-chloro-2-hydroxybenzoic acid, a study was carried out on the biological activity of some acly-thiosemicarbazides, triazols and thiadiazols that contain in their molecule a remnant of this acid. Previously tested for their toxicity the studied substances proved to be non-toxic. The reliability of the test was also checked with other substances with a known action.

The results obtained against a wide range of microbes demonstrated that part of the products tested present a good antimicrobial activity, making it possible to establish a correlation between the chemical structure and biological activity.

РЕЗЮМЕ

Т. Чугуряну, Т. Йорга, И. Йорга — ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ БИОСЕМИКАРБАЗИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ ОБЛАДАЮЩИХ ТРИАЗОЛОВЫМ И ТИАДИАЗОЛОВЫМ ЯДРОМ СООБЩЕНИЕ III. ТЕСТИРОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Исходя из наблюдения, что 4-хлор-2-гидрокиси-бензойная кислота обладает хорошо известными фармакодинамическими особенностями, авторы производили исследования для изучения биологической активности некоторых ацил-тиокарбазидов, триазолов и тиадиазоловых кислот, содержащих в своей молекуле их остаток.

Предварительно тестированные с точки зрения токсичности представлявшие собой предмет исследования вещества оказалось нетоксическими, а для проверки тестирования были проверены также и вещества, обладающие уже известным действием.

Полученные при использовании широкой гаммы микробов результаты доказали, что часть тестированных препаратов обладают хорошим антимикробным действием, позволяя установить определенные корреляции между химической структурой и биологической активностью.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Цетра Бан, Мария Михэйлеску, А. Попеску — *Исследования о толерантности ножи к некоторым базисным мазям, содержащим водородистые масла и глицериды полусинтеза, местного производства* 1

Д. Оцеляну, Мария-Агнес Димитриу — *Синтез тиоуреидов р-хлорфеноксиуксусной кислоты. Часть I* 7

Г. Сучу, Лауренция Илеа, В. Киорян, Марчела Эне, Н. Майер, Е. Фэгэрэщан, Л. Поп — *Исследования в связи со стабильностью и терапевтическим воздействием некоторых гидрофильных мазей с содержанием сульфата неомицина* 13

Дениса Михеле, Елена Кристя, Ст. Тэмэшдан, В. Михеле — *Применение метода ядерного магнитного резонанса импульсами для изучения колебаний времени отдыха спин-сети T_1 на печени отравленной крысы* 21

Адриана Попович — *Влияние растворов водорастворимых витаминов на проницаемость мембраны* 27

Адриана Попович — *Изменение проницаемость мембраны на растворе водорастворимых витаминов, в сочетании с солями кальция*. 33

Елена Кристя, Ал. Миссир, Иляна Кирицэ, Г. Дан, К. Джеорджеску — *Фармакодинамические исследования новых тиоуреидов 3,4,5-триметоксибензоевой кислоты. Часть VI-а*. 41

К. Чугуряну, Т. Иорга, И. Иорга — *Исследование биологической деятельности новых тиополукарбазидов и их производных с тризалиевым и тиотиазолиевым ядром. II. Тестирование антифунгицидной деятельности*. . . . 49

К. Чугуряну, Т. Иорга, И. Иорга — *Исследование биологической деятельности новых тиополукарбазидов и их производных с триазолиевым и тиодиазолиевым ядром. III. Тестирование антимикробной деятельности* 57

Рецензии

Рефераты

1982 NOV 18

SUMAR

Pag.

Petra Ban, Maria Mihăilescu, A. Popescu — *Studii asupra toleranței cutanate a unor baze de unguente cu uleiuri hidrogenate și gliceride de semisinteză indigene* 1

D. Oțeleanu, Maria-Agnes Dimitriu — *Sinteza unor tioureide ale acidului p-clorfenoxiacetic. Nota I.* 7

Gh. Suciu, Laurenția Ilea, V. Chiorean, Marcela Ene, N. Maier, E. Făgărășan, L. Pop — *Cercetări în legătură cu stabilitatea și activitatea terapeutică a unor unguente hidrofile cu sulfat de neomicină* 13

Denisa Mihele, Elena Cristea, Șt. Tămășdan, V. Mihele — *Aplicarea metodei rezonanței magnetice nucleare în impulsuri pentru studiul variației timpului de relaxare spin-rețea T_1 la ficatul de șobolan intoxicat* . . . 21

Adriana Popovici — *Influența soluțiilor cu vitamine hidrosolubile asupra permeabilității membranei* 27

Adriana Popovici — *Modificarea permeabilității membranei în prezența soluțiilor de vitamine hidrosolubile asociate cu săruri de calciu* 33

Elena Cristea, Al. Missir, Ileana Chiriță, G. Dan, C. Georgescu — *Cercetări farmacodinamice asupra unor noi tioureide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic. Nota a VI-a.* 41

C. Ciugureanu, T. Iorga, I. Iorga — *Studiul activității biologice a unor noi tiosemicarbazide și a derivaților acestora cu nucleu triazolic și tiadiazolic. II. Testarea activității antifungice* 49

C. Ciugureanu, T. Iorga, I. Iorga — *Studiul activității biologice a unor noi tiosemicarbazide și a derivaților acestora cu nucleu triazolic și tiodiazolic. III. Testarea activității antimicrobiene* 57

Recenzii

Referate

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația c. 1823

41 500

Lei 10

E 2159 04 66

REFERATIVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTA A SOCIETAȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil :	prof. D. GR. COSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct :	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție :	conf. dr. VASILICA ANTONESCU
	prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1982

CONTENTS

Page

V. Zotta, Ana Tătaru — *Investigation in the 1, 2, 4,-Triazolyl Series (VII) Synthesis of some Triazolylmercaptoacetyl Derivatives of Morpholine and Piperidine with a Possible Pharmacodynamic Action* 65

D. Oţeleanu, Maria-Agnes Dimitriu, Gh. Zuchi — Synthesis of 2-imino-[bis 2,3-(2',6'-dimethylacetanilide)]-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles . . . 69

I. Ciulei, Madelena Palade, Cristina Goliciu, Eugenia Frunză, Maria Iacob — *Study of the Chemical Composition of the Species Papaver bracteatum Lindl* 75

Adriana Popovici, Speranţa Sava, Magdalena Ungur, Eva Barocz, B. Böhn — *The Utilization in some Pharmaceutical and Cosmetic Ointments of New Encipients of Animal and Vegetable Origin* 85

V. Lambrino, R. Nistor — *A New Method for Microanalyis (by Means of an Electronic X-ray Probe) of the Purity of Some Druga, of the Elements and Their Homogenous Distribution in Tablets* 91

C. Ciugureanu, T. Iorga, D. Gr. Constantinescu, C. Nistor, Felicia Ştefănescu, I. Iorga — *Study of the Biological Activity of Some New Thiosemicarbazides and Their Derivatives with a Triazol and Thiadiazol Nucleus. IV. Testing their Cytostatic Activity* 101

Crina-Maria Popa, Gh. Morait — *Contributions to the Analytical Determination of Prenylamine. New Chemical Determination Methods (Gravimetry, Acid-Base, Redoxometry).* Note II 111

Adriana Popovici, I. Ristea, Maria Rogoşcă, B. Tökes, I. Popp, Cy. Dudutz, Gabriela Suciu, Veronica Lungu, M. Olariu — *New Liquid Polyvimin Products for Pedriatic Use* 119

Letiţia Popa, Lidia Popa, Maria Iercan — *Contributions to the Toxicologic Analysis of Diphenylhidantoin* 125

Reviews

Reports

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMANIA

Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXX APRILIE 2 IUNIE 1982

Cercetări în seria 1, 2, 4-triazolilor (VII). Sinteza unor triazolilmercaptoacetil derivați ai morfolinei și ai piperidinei cu eventuală acțiune farmacodinamică

V. Zotta, Ana Tătaru
Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *În vederea unor testări farmacodinamice s-a efectuat sinteza unor triazolilmercaptoacetil derivați prin condensarea esterilor corespunzători cu morfolina și piperidina. S-au obținut șase compuși noi, necitați în literatura de specialitate.*

Morpholinum
Piperidinum

Numeroase date din literatură de specialitate scot în evidență prezența morfolinei precum și a piperidinei în structura unor substanțe cu acțiuni farmacodinamice diverse, dintre care putem menționa Linadrilul și Parastinul ca medicamente antihistaminice, Fenadoxona, Dextromoramida și Petidina ca analgezice morfinomimetice. Tolperisona ca miorelaxant etc. În grupa chimioterapicelor este cunoscută Moroxidina, derivat biguanidic al morfolinei cu puternică acțiune antivirotică.

În cercetările noastre anterioare asupra derivaților triazolici (2) am arătat importanța pe care o au acești compuși ca medicamente cu acțiune analeptică, dintre care 3-etil-4-ciclohexil-triazolul (Hexazol, Azoman) are acțiune comparabilă cu a pentetrazolului și este folosit în terapeutica de șoc a schizofreniei, fiind bine suportat de organism (1). De asemenea trebuie menționat că nucleul triazolic este prezent în structura a numeroase medicamente chimioterapice. Avînd în vedere unele date asupra relațiilor dintre activitatea farmacodinamică și structura compușilor din această serie, precum și efectul deosebit de favorabil ce se obține în general prin introducerea unui atom de sulf în moleculă, noi am sintetizat unii derivați ai 3-mercapto-1,2,4-triazolului și ai acizilor triazolmercaptoacetici.

Bazați pe aceste considerente generale precum și pe alte date din literatură, ne-am propus să sintetizăm o serie de acizi derivați ai morfolinei și piperidinei cu activitate potențială. în structura cărora să fie prezent nucleul triazolic.

În general compușii cu această structură pot rezulta prin acțiunea clorurilor acizilor, anhidridelor sau esterilor asupra derivaților heterociclici. Acilarea cu cloruri ale acizilor se efectuează de obicei în prezența unor acceptori de protoni, care reține acidul clorhidric ce se formează în reacție. O metodă mult întrebuințată constă în acilarea cu cloruri

ale acizilor în prezența unei soluții concentrate de hidroxid de sodiu (metoda Schotten-Baumann) sau în prezența unei amine terțiare cum este piridina, care are de asemenea rolul de a reține acidul clorhidric format. Dintre aceste metode am ales pe aceea de condensare a esterilor cu derivatul heterociclic, întrucît nu am reușit să sintetizăm cloruri ale acizilor triazol-mercapto-acetici (3), dar am reușit să sintetizăm esterii corespunzători. Pentru aceste condensări am folosit metoda cercetătorilor italieni F. Russo și M. Ghelardoni (3) care constă în încălzirea la 80°, timp de 60 de minute, a unui mol de ester cu 5 moli de compus heterociclic proaspăt distilat.

Pentru a putea studia în mod comparativ influența substituenților de pe nucleul triazolic, am folosit pentru condensare esterii acizilor 4-fenil- și 4-fenil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetici. Am obținut produși incolori, solizi, frumos cristalizați. Constituția lor a fost verificată prin determinarea cantitativă a elementelor și confirmată prin analiză spectrală în infraroșu.

Confirmarea structurii compușilor a fost efectuată prin spectrele de absorbție în infraroșu cu un spectrofotometru automat tip U.R.-10, în domeniul cuprins între 500—4 000 cm^{-1}. S-a folosit metoda pastilării în bromură de potasiu (1 mg substanță la 300 mg bromură) (5, 6).

Pentru exemplificare redăm atribuirile corespunzătoare celor mai caracteristice benzi ale principalelor grupări funcționale din structura unuia dintre compuși și anume 4-0-tolil-1,2,4-triazolil-3-mercaptoacetil-piperidinei.

Frecvența vibrației de valență a legăturii C-S apare la 695 cm^{-1}. Benzile de absorbție datorită vibrațiilor nucleului aromatic o-disubstituit apar la 740 cm^{-1} în concordanță cu date existente în literatură. Frecvența vibrației de deformație a grupei $—CH_2—$ aflată în vecinătatea unui atom de S, capabil să influențeze vibrația acestei grupe, apare conform datelor din literatură la 1 465 cm^{-1}. Benzile de absorbție datorită vibrațiilor de valență ale grupei $—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—$ apar în domeniul 1 705—1 725 cm^{-1}. Frecvența vibrației de valență a legăturii C—N—C apare în domeniul 1 150 cm^{-1}. Benzile de absorbție datorită vibrațiilor de deformație ale grupei $C—CH_3$, apar la 1 370—1 380 cm^{-1} și la 1 420 cm^{-1}. Benzile de absorbție ale aminelor secundare ciclice, respectiv piperidina, apar în domeniul 3 347 cm^{-1}.

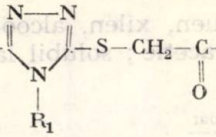
PARTEA EXPERIMENTALĂ

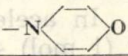
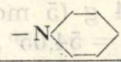
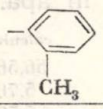
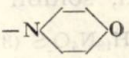
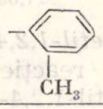
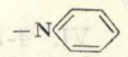
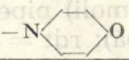
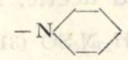
I) *4-Fenil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetilmorfolina.*

La 2 g (1 mol) 4-fenil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetat de etil se adaugă 3,04 g (5 moli) morfolină proaspăt distilată și se încălzește la reflux timp de 60 de minute. După răcire se adaugă 5 ml apă distilată și după 24 de ore cristalizează produsul I. Prin recristalizare din apă se obțin 1,38 g produs pur (rdt = 55,38%). insolubil la rece în apă toluen, xilen, alcool amilic, insolubil la cald în eter de petrol ; solubil la cald în apă, alcool etilic, acetonă, toluen, alcool amilic. P.t. = 146—180° (Mapuennes).

$C_{14}H_{16}N_4O_2S$ (304,36)	calculat	găsit
C%	55,24	54.90
H%	5,30	5,70
N%	18,40	18,10

II. *4-Fenil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetilpiperidina.*



Nr. crt.	R	R_1	R_2
I	H	$-C_6H_5$	
II	H	$-C_6H_5$	
III	H		
IV	H		
V	$-CH_3$	$-C_6H_5$	
VI	$-CH_3$	$-C_6H_5$	

La 2 g (1 mol) 4-fenil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetat de etil, se adaugă 3,23 g (5 moli) piperidină. În aceleași condiții de reacție descrise pentru compusul I, se obțin 1,44 g (rdt = 65,45%), p.t. = 128°, insolubil la rece în apă, toluen, xilen, alcool amilic, solubil la cald în majoritatea solvenților organici ; solubil la rece în acid acetic.

$C_{15}H_{18}N_4SO$ (302,39)	calculat	găsit
C%	63,54	63,75
H%	6,00	6,25
N%	18,52	18,80

III. *4-0-Tolil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetilmorfolina.*

In condițiile de reacție menționate pentru compusul I, din 2 g (1 mol) 4-(0-tolil-1,2,4-triazol-3-il)-mercaptoacetat de etil și 3,14 g (5 moli) morfolină a rezultat 1,18 g produs III, p.t. = 136—138° (apă, ; rdt = 53,63%, insolubil la rece, solubil la cald în majoritatea solvenților organici și apă.

$C_{15}H_{18}N_4O_2S$ (318,39)	calculat	găsit
C%	56,58	56,80
H%	5,69	5,80
N%	17,59	17,90

IV. *4-0-Tolil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetilpiperidina.*

Lucrînd după metoda descrisă pentru compusul I, din 2 g (1 mol) 4-(0-tolil-1,2,4-triazol-3-il)-mercaptoacetat de etil și 3,06 g (5 moli) piperidină, a rezultat 1,50 g produs IV cu p.t. = 115° (apă) ; rdt = 68,18%,

insolubil la rece în apă, toluen, xilen, alcool amilic, solubil la rece în alcool etilic, cloroform, acid acetic ; solubil la cald în apă, toluen, xilen, alcool amilic.

$C_{16}H_{20}N_4SO$ (316,41)	calculat	găsit
C%	60,72	60,90
H%	6,37	6,60
N%	17,70	18,00

V. *4-Fenil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il-mecaptoacetilmorfolina.*

In aceleași condiții de reacție menționate pentru compusul I din 2 g (1 mol) 4(fenil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il)-mercaptoacetat de etil (4) și 3,14 g (5 moli) morfolină, a rezultat 1,2 g produs V.p.t. = 125° (xilen), rdt = 54,05%, insolubil la rece în apă și în majoritatea solvenților organici, solubil la cald în apă, alcool etilic, benzen, xilen, alcool amilic.

$C_{15}H_{18}N_4O_2S$ (313,39)	calculat	găsit
C%	56,56	56,15
H%	5,70	6,05
N%	17,59	17,22

VI. *4-Fenil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetilpiperidina.*

In condițiile de reacție menționate pentru compusul I, din 2 g (1 mol) 4-(fenil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il)-mercaptoacetat de etil și 3,06 (5 moli) piperidină, a rezultat 1,60 g produs VI, cu p.t. = 58—60° (apă); rdt = 69,56%, insolubil la rece în apă, xilen, toluen, alcool amilic, acid acetic, solubil la cald în apă și în majoritatea solvenților organici.

$C_{15}H_{20}N_4SO$ (316,41)	calculat	găsit
C%	60,72	60,85
H%	6,37	6,60
N%	17,70	17,85

CONCLUZII

S-a efectuat sinteza unor triazolmercaptoacetil derivați prin condensarea esterilor corespunzători cu morfolina și piperidina. S-a folosit metoda indicată de cercetătorii italieni F. Russo și M. Gheraldoni, de condensare la cald a unui mol de ester cu 5 moli derivat heterociclic. Au fost obținuți 6 compuși noi, necitați în literatura de specialitate pe care am putut să o consultăm. Constituția lor dedusă din sinteză a fost verificată prin determinări cantitative de carbon, hidrogen și azot și confirmată prin analiza spectrală în infraroșu.

S-au făcut testări orientative ale acțiunii unora dintre acești compuși, ale căror rezultate vor fi prezentate în altă lucrare.

Articol intrat în redacție la 10.III.1981.

Indicele de clasificare : 547.822.3

BIBLIOGRAFIE

1. POTTS K. T. — *Chem. Rev.*, 1961, 61, 87.
2. ZOTTA V., ANA TĂTARU — *Farmacia (Buc.)*, 1963, XI, 12, 733.
3. RUSSO F., GHERALDONI M. — *Boll. chim. farm.*, 1969, 108, 128.
4. PESSON M., SIMONE DUPIN — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1961, 8—9, 1 581.
5. KATRITSKY A.R. — Physical metods in heterocyclic chemistry, Edit. Academic. Press, New York, 1963, 1, 185.
6. AVRAM M., MATEESCU G. — Spectroscopia în infraroșu. Aplicații în chimia organică, Edit. Tehnică, București, 1966, 355, 379.

Sinteza 2-imino-[bis 2, 3-(2′, 6′-dimetilacetanilido)]-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor

D. Oţeleanu, Maria—Agnes Dimitriu, Gh. Zuchi

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *S-au sintetizat 9 compuşi necitaţi în literatură, pe care am putut-o consulta din seria 2-imino-[bis 2,3-(2',6'-dimetilacetanilido)]-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol prin reacţia de condensare a cloracetilxilidinei cu 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli — în raport molar 2/1 — în mediu de benzen anhidru — piridină, în condiţiile prezentate în lucrare.*

Structura compuşilor a fost verificată prin analiză cantitativă elementară şi confirmată de spectrografia în I.R. şi U.V., ale căror rezultate vor constitui obiectul unei lucrări viitoare.

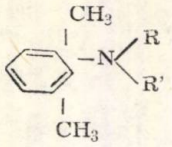
În lucrările publicate anterior (1,2) am studiat tautomeria amino-iminică a 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului, stabilind faptul că în funcţie de raportul molar substrat-reactanţi, de condiţiile de lucru, se obţin derivaţi 2-monosubstituiţi sau 2,3-disubstituiţi.

In continuarea acestor preocupări, în lucrarea de faţă prezentăm sinteza unei noi serii de compuşi, în care nucleul de bază reacţionează sub formă iminică avînd în poziţiile 2 şi 3 cîte o grupare acetilxilidină. Aceasta şi în ideea obţinerii unor produşi cu activitatea farmacodinamică potenţială, întrucît în molecula nou sintetizată se găsesc 2 grupări, acetilxilidină (prezentă la lidocaină) substituite pe nucleul 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolic, ce se întîlneşte la numeroase produse cu acţiune foarte variată : sulfamide bacteriostatice (3—5), diuretice (6—8), hipoglicemiante (9—12), citostatice, antituberculoase etc.

In cercetările noastre am pornit de la lucrările lui Löfgren şi colab. (13—15) cu privire la sinteza unor aminoacetanilide substituite, cu acţiune anestezică locală. În structura acestor compuşi (15, 16) autorii au folosit 2,6-xilidina, 0-toluidină, mesidină ca rest lipolitic, iar ca fragment hidrofil piperidina sau morfolina (17).

Dintre aceştia interesul deosebit prezentat de lidocaină pentru proprietăţile sale anestezice locale, a făcut să se extindă seria derivaţilor 2,6-xilidinei (18).

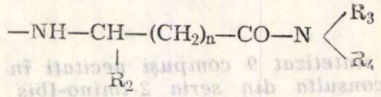
Astfel, s-au sintetizat compuşi cu formula



în care R poate fi o amidă sau amină substituită, iar R_1 identic cu R sau hidrogen, carbetoxi.

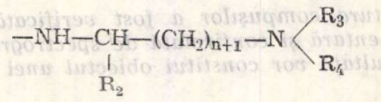
Compuşii descrişi de Löfgren şi Lundquist (15), care fac parte din seria α -dietilamino-2,5-acetixilidinei posedă catena $-NH-CO-(CH_2)_n-N\langle$, prezentă şi în alte numeroase substanţe cu nuclee diferite de 2,6-xilidină (derivaţi de fenotiazină).

S-a încercat sinteza unor compuşi izomeri acelora sintetizaţi de Löfgren, înlocuind funcţia aminică cu cea amidică, obţinînd produşi cu catena.



posedînd o acţiune anestezică sau analgezică.

S-au sintetizat şi compuşi care să obţină catena în vederea



studierii proprietăţilor antihistaminice, întrucît această catenă se găseşte în structura multor medicamente antihistaminice.

In lucrarea de faţă am înlocuit dietilamina din structura lidocainei cu heterociclul 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol pentru a determina acţiunea prezentată de noi produşi, ca şi relaţia structură chimică —activitate farmacodinamică.

Literatura de specialitate indică pentru condensarea cloracetilxilidinei cu o amină secundară sau cu un heterociclu, ca mediu de reacţie benzenul anhidru (19) acetonă, dioxan sau alcool n-butilic în prezenţă de carbonat de sodiu (20, 21).

In tatonările noastre am folosit solvenţii menţionaţi, cît şi alţii, de ex. diametilformamidă, piridină, dar cele mai bune rezultate s-au obţinut utilizînd un amestec de benzen anhidru-piridină.

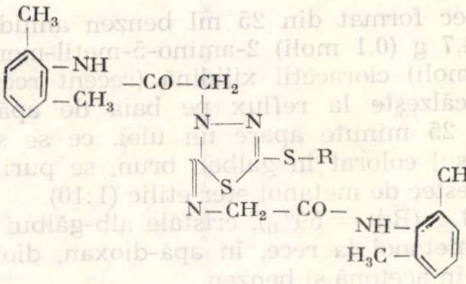
Am preparat astfel o serie de imine tratînd 2 moli de cloracetilxilidină cu un mol de 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol, în condiţiile precizate în partea experimentală, ca urmare a reacţionării sub formă iminică a 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului.

Am sintetizat 9 compuşi din seria 2-imino-[bis 2,3-(2',6'-diametil-acetanilido)]-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor, pe care nu i-am găsit citaţi în literatura pe care am consultat-o şi care sînt prezentaţi în tabelul I.

După cum rezultă din tabel valorile obţinute la determinările cantitative se încadrează în limitele erorilor experimentale admisibile.

Confirmarea structurii dedusă prin sinteză s-a efectuat prin analiză spectrală în I.R. și U.V., rezultate ce vor fi prezentate într-o lucrare separată.

Tabelul I



Nr. crt.	R	Formula moleculară / Greutatea moleculară	P.t.°C	N% c/g	S% c/g
1	$-CH_3$	$\frac{C_{23}H_{26}N_5O_2S_2}{468,61}$	196—7°	$\frac{14,94}{15,15}$	$\frac{13,66}{13,85}$
2	$-C_2H_5$	$\frac{C_{24}H_{28}N_5O_2S_2}{482,63}$	198—9°	$\frac{14,52}{14,75}$	$\frac{13,26}{13,05}$
3	$-n.C_3H_7$	$\frac{C_{25}H_{30}N_5O_2S_2}{496,64}$	202—3°	$\frac{14,12}{14,32}$	$\frac{12,89}{12,65}$
4	$-i.C_3H_7$	$\frac{C_{25}H_{30}N_5O_2S_2}{496,64}$	197—8°	$\frac{14,12}{13,50}$	$\frac{12,89}{12,60}$
5	$-n.C_4H_9$	$\frac{C_{26}H_{32}N_5O_2S_2}{510,65}$	203—4°	$\frac{13,71}{13,30}$	$\frac{12,53}{12,76}$
6	$-i.C_4H_9$	$\frac{C_{26}H_{32}N_5O_2S_2}{510,65}$	196—7°	$\frac{13,71}{13,35}$	$\frac{12,53}{12,40}$
7	$-n.C_5H_{11}$	$\frac{C_{27}H_{34}N_5O_2S_2}{524,67}$	198—9°	$\frac{13,34}{13,20}$	$\frac{12,20}{12,40}$
8	$-i.C_5H_{11}$	$\frac{C_{27}H_{34}N_5O_2S_2}{524,67}$	197—8°	$\frac{13,34}{13,15}$	$\frac{12,20}{12,45}$
9	$-CH_2C_6H_5$	$\frac{C_{29}H_{31}N_5O_2S_2}{545,72}$	193—4°	$\frac{12,83}{12,60}$	$\frac{11,73}{12,00}$

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Cloracetilxilidina (p.t. = 144°, Rdt = 82%) a fost preparată pe baza datelor din literatură (22), printr-o reacție de condensare dintre vicinal xilidină și clorura acidului monocloracetic în mediu de acetonă și în prezență de carbonat de sodiu prin încălzire la reflux timp de 3 ore.

Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor a fost făcută după metode indicate în lucrările noastre anterioare (23).

SINTEZA 2-IMINO-[BIS 2,3-(2'-6'-DIMETILACETANILIDĂ)]-5-METIL-MERCAPTO-1,3,4-TIADIAZOLULUI

Intr-un amestec format din 25 ml benzen anhidru și 15 ml piridină se introduc 14,7 g (0,1 moli) 2-amino-5-metil-mercapto-1,3,4-tiadiazol și 22,4 g (0,2 moli) cloracetil xilidină (recent recristalizată) cu p.t. 143—144° și se încălzește la reflux pe baia de apă timp de o oră.

In decurs de 25 minute apare un ulei, ce se solidifică în final. După răcire, produsul colorat în galben brun, se purifică prin recristalizarea dintr-un amestec de metanol eter etilic (1:10).

Se obțin 27,43 g (Rdt = 59%), cristale alb-gălbui cu p.t. = 196—7°, solubile în apă și metanol la rece, în apă-dioxan, dioxan și acid acetic la cald și insolubile în acetonă și benzen.

$C_{23}H_{26}N_5O_2S_2$ ← N% calculat : 14,94 S% calculat : 13,6

Gr. mol. = 468,62 N% găsit 15,15 S% găsit : 13,85

Ceilalți compuși au fost sintetizați urmînd aceeași metodă, cu schimbarea numai a intermediarului 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol și cu randamente cuprinse între 60—70%.

Produșii au fost recristalizați din amestecul metanol-eter în proporție 1/10.

CONCLUZII

S-au sintetizat 9 compuși necitați în literatură, pe care am putut-o consulta din seria 2-imino-[bis 2,3-(2',6'-dimetilacetanilido)]-5-R-mercapto-1,3,4 tiadiazol prin reacția de condensare a cloracetilxilidinei cu 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli — în raport molar 2/1, în mediu de benzen anhidru-piridină, în condițiile prezentate în lucrare.

Structura compușilor a fost verificată prin analiză cantitativă elementară și confirmată de spectrografia în I.R. și U.V., ale căror rezultate vor constitui obiectul unei lucrări viitoare.

BIBLIOGRAFIE

1. OȚELEANU D., DIMITRIU MARIA-AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 8, 485 ; 1975, *XXIII*, 1, 25-30 ; 1974, *XXII*, 8, 461—465 ; 1977, XXV, 1, 7-11.
2. OȚELEANU D., DIMITRIU MARIA-AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1979, *XXVII*, 4, 193—196 ; ibidem 197—200 ; ibidem 201—206.
3. BAMBAS L.L. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1945, *67*, 668.
4. FRESK A.R. — *Acta med. scand.*, 1943, *1*, 142.
5. JENSEN A.K., ROSSING B., SCHMIDT K. — *Dansk. T. Farm.*, 1941, *15*, 191.
6. LAPIÈRE L.C. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1960, 9, 547—565.
7. ROBLIN O.R., MILLER W.H., DESSERT A.M. — *J. Amer. chem. Soc.* 1950, *72*, 4 890—4 893.
8. SELIM M., TETU O. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1965, 3 527.
9. BARGETON D., ROQUET J. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1965, *37*, *9*, *153*.
10. LOUBATIÈRES A. — *C.R. Acad. Cci. (Paris)*, 1955, *241*, 1 422.
11. LOUBATIÈRES A. — *Montpellier méd.*, 1955, 48, 618.
12. LOUBATIÈRES A. — *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1956, 243, 420.
13. LÖFGREN N. — *Arkiv. Kem. Mineral. Geol.*, 1946, *A 22*, 18 ; *C.A. (N.Y.)*, 1949, *43*, 3, 1 021 *f*.

14. LOFGREN N., LUNDQUIST B. — *Svens K. Kem. Tid.*, 1946, *58*, 206—17 ; *C.A. (N.Y.)*, 1949, *43*, 3, 1 022 *d*.
15. LOFGREN N., LUNDQUIST B. — *Brevet S.U.A.*, 2 441 498/1948 ; *C.A (N.Y.)*, 1948, *42*, 17, 6 378, *h*.
16. RUDINGER-ADLER E., BÜCHI J. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1979, *29*, 1, 591.
17. EKSTRAND T., LÖFGREN N., PALMERTZ A. — Brevet suedez, 130 104/1950 ; *C.A. (N.Y.)*, 1951, *45*, 12, 5 183 *e*.
18. LARIZZA A., PELLEGRINO A. — *Gazz. chim. Ital.*, 1959, *89*, fasc, IX, 2 018—2 025.
19. LOFGREN N., LUNDQUIST B. — Brevet suedez 128 901/1950 ; *C.A. (N.Y.)*, 1951,*45*, 12, 5 183 *i*.
20. BRUCE F., SEIFTER J. — Brevet S.U.A. 2 568 142/1951 ; *C.A. (N.Y.)*, 1952, *46*, 8, 3 568 a.
21. BÜCHI J. — *Helw, chim. Acta, 1951, 278.*
22. OȚELEANU D. Industria medicamentelor, curs litografiat I.M.F., București, 1977. Partea II, 245.
23. OȚELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, *XX*, *9*, 525—533.

Articol intrat în redacție la 3.III.1982.

Indicele de clasificare : 615.781.6

SUMMARY

D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu, Gh. Zuchi — SYNTHESIS OF 2-IMINO [BIS 2,3(2',6'-DIMETHYLACETANILIDE)]-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIADIAZOLES

Nine compounds of the 2-imino bis 2,3-(2',6'-dimethylacetanilide)-5-R-mercapto-1,3,4, thiadiazol series, not mentioned in the available specialty literature, were synthetized by condensation of chloracetylxilidine with 2-amino-5-R-mercapto-1, 3,4-thiadiazoles, in a molar 2/1 ratio, in anhydric benzene-pyridine, under the conditions presented in the present paper.

The structure of the compounds was verifiel by elementary quantitative analysis and confirmed by spectrography in I.R. and U.V. light.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Мария Димитриу, Г. Зуки — СИНТЕЗ 3-АМИНО-[БИС 2,3-(2'6'-ДИМЕТИЛАЦЕТАНИЛИДО)]-5-R-МЕРКАПТО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛИЛОВ

Было синтеризовано 9 соединений, неотмеченных в литературе, которую мы имели возможность проконсультировать, из серии 2-имино бис [2,3(2,6-'диметилацетанилидо -5-Я-меркапто 1,3,4-тиадиазола путем реакции конденсирования хлорацетилксилидина 2-амино-5 -меркапто-1,3,4-тиадиазолилами — при молярном соотношении 2/1 — в среде безводный бензен-пиридин, в представленных в работе условиях.

Структура соединений была проверена обычным количественным анализом и подтверждена спектрографией I.R и U.V., результаты которой являтся предметом будущей работы.

„TIOTIDIN, UN NOU ANTAGONIST AL RECEPTORILOR DE HISTAMINĂ H_2 CU ACȚIUNE DE LUNGĂ DURATĂ. COMPARAȚIE CU CIMETIDINA", **Méd. et Hyg.**, 1981, 39, 1 419, 1 304.

Tiotidin, un nou antagonist al receptorilor histaminei H_2 are un nucleu tiazolic, pe cînd cimetitdinul posedă un nucleu imidazol, însă catenele laterale sînt identice. Durata de acțiune a noului produs este cu mult mai lungă față de cimetidin. Ambele produc inhibarea în primele 30 de minute, dar tiotidinul reduce mai mult aciditatea gastrică, Concentrațiile plasmatice ale cimetidinului au un vîrf la două ore după medicație, însă noul antagonist atinge cu platou care se menține mai multe ore, nivelul fiind de 8—9 ori mai scăzut (la cimetidin 0,71 μg/ml, iar la tiotidin de 0,08 μg/ml, ambele administrate la doze la doze de 300 mg). Pentru a se menține aciditatea în limite normale ste suficientă o doză de 150 mg.

Observațiile au scos în evidență că nucleul imidazol nu este imperios necesar (ca la histamină), el putînd fi un ciclu furan ca la ranitidin, sau nucleu tiazolic în cazul tiotidinului.

Se pare că acțiunea tiotidinului se datorește unei mai mari afinități pentru receptorii H_2 din cauza structurii nucleului, că aceasta contribuie la durata prelungită a efectului și că nivelul plasmatic se menține la un nivel relativ constant mai multe ore, spre deosebire de cimetidin. Pe de altă parte, concentrațiile plasmatice se mențin din cauza unei absorbții lente și continue, sau a unei eliminări reduse, sau chiar a ambelor.

I. Popa

Cercetări privind compoziția chimică a speciei Papaver bracteatum Lindl

I. Ciulei, Madelena Palade, Cristina Goliciu, Eugenia Frunză, Maria Iacob

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Cercetările efectuate asupra speciei Papaver bracteatum Lindl. „Arya II" cultivată în condițiile pedoclimatice ale stațiunilor din împrejurimile Bucureștiului, recoltată în iunie 1979 și 1980, au condus la următoarele rezultate :*

— În toate organele plantei s-au pus în evidență alcaloizi baze și săruri, antociani, fitosteroli, cumarine, tainuri catehice, aminoacizi, substanțe mucilaginoase și ozereducătoare.

Tebaina a fost identificată cromatografic și dozată spectrofotometric, folosind ca reactiv verdele de bromcresol în mediu acid, conținutul în tebaină fiind : capsule 0,58—0,60 g% (1979) și 0,81—0,85 g% (1980), rădăcini 0,40—0,44 g% (1979) și 0,45—0,48 (1980), herba 0,34—0,35 g% (1979) și 0,32—0,34 g% (1980).

Studiul comparativ al unor metode de preparare a tebainei au demonstrat că extracția cu benzen alcalinizat conduce la cele mai bune rezultate sub aspectul selectivității și randamentului. S-a extras tebaină pură (p.t. = 192—193°C), din care s-a preparat *picratul de tebaină (p.t. = 182°C).*

Papaver
Plante medicinale
Alcaloizi

Papaver bracteatum Lindl., sin. P. caucasicum Bieb. familia Papaveraceae B. Juss, crește spontan în Iran, Irak și Caucaz (1—3).

Această plantă care nu conține morfină, are proprietatea de a biosintetiza tebaina, alcaloid cu nucleu morfinanic ce poate fi folosit ca materie primă pentru semisinteza codeinei.

Primele studii (4—7) au fost efectuate de cercetători sovietici pe specii ce cresc spontan în Caucaz, neidentificînd însă, tebaina.

Cercetările ulterioade (9—18), reprezentînd studii sistematice asupra speciei P. bracteatum Lindl., studii coordonate și îndrumate de Laboratorul de narcotice de pe lîngă O.M.S., au stabilit că, dintre rasele chimice ale speciei, cea care poate reprezenta o valoroasă materie primă bogată în tebaină este rasa chimică „Arya II", care crește spontan în nordul Iranului (13).

P. bracteatum Lindl., rasa chimică „Arya II", este relativ uniformă în caractere taxonomice importante și este ușor de identificat, dificilă

fiind menţinerea rasei pure datorită hibridizării (4, 5). Caracteristicile speciei sînt următoarele : aspect robust, frunze adînc serate, mugure floral oval sau oblong, oblic înălţat înainte de înflorire, 3 sau mai multe bractee dispuse imediat sub caliciul pubescent alcătuit din 5 piese (cu peri laţi la bază şi aplecaţi) corola cu petale lungi de 6—10 nm de culoare roşu-închis, cu pete întunecate la bază, petale care nu se decolorează prin uscare şi depozitare, capsule de 0,5—3 cm lungime, cu vîrf convex, plat sau concav, care nu se schimbă cu vîrsta (1—5, 12, 13).

Conţine alcaloizi, tebaina fiind în cantitatea cea mai mare în toate organele, dar mai ales în fructul imatur şi rădăcină. Mai conţine : substanţe minerale, glucide, pectine, mucilagii, rezine, proteine, iar seminţele mature, un ulei gras asemănător celui din P. somniferum L. Florile conţin patru antocianozide : pelargonidin 3-glucozid, pelargonidin 3-soforozid 7-glucozid, cianidin 3-glucozid şi cianidin 3-soforozid, unele fiind prezente şi în capsule (14, 15, 18).

Cele mai importante aspecte în cercetările chimice le-au constituit stabilirea metodelor de extracţie şi identificare, determinarea cantitativă şi izolarea tebainei, precum şi sinteza codeinei (4, 5, 7, 9, 13, 17).

Ca materie primă sînt recomandate a fi folosite vîrfurile plantei (2—3 ani) formate din capsule şi 20—30 cm pedicel, colectate la 5—7 săptămîni după deschiderea petalelor (5, 17).

Dintre metodele de extracţie experimentate, se desprind, cu randamente bune, -extracţiile cu cloroform şi benzen în mediu alcalin (pH 8—11,6) şi cu acid acetic 5% (7, 9, 13, 14, 15, 18).

Datorită importanţei valorificării speciei P. bracteatum Lindl., rasa chimică „Arya II", în numeroase ţări planta se cultivă experimental (19).

In ţara noastră cercetările asupra acestei specii sînt efectuate pe exemplare obţinute din seminţele rasei chimice „Arya II", provenite prin O.M.S. şi introduse în cultură experimentală la staţiunea Domneşti a I.C.S.M.C.F. şi la S.C.P.M.A. Fundulea (19—21).

In lucrarea de faţă ne propunem să sintetizăm studiile chimice efectuate în perioada 1977—1980, care au avut ca obiectiv identificarea, extracţia şi purificarea tebainei.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Ca material de studiu am folosit exemplare de Papaver bracteatum Lindl., provenite din seminţele rasei chimice „Arya II", cultivate în condiţiile pedoclimatice din împrejurimile Bucureştiului şi recoltate în anii 1979 şi 1980, în perioada 15—20 iunie.

Pentru studiul chimic, am aplicat analiza chimică calitativă (22) pe fruct imatur, frunză, tulpină şi părţile subterane. Am identificat în toate probele : alcaloizi săruri şi baze, fitosteroli, cumarine, teninuri, catehice, antociani, aminoacizi, mucilagii. oze reducătoare, reacţiile fiind mai intense pentru rădăcină şi fruct.

Aplicînd tehnica cromatografierii în strat subţire, am experimentat solvenţi developanţi (4—6, 8, 13, 15, 17). folosind ca fază staţionară kieselgel G Merck şi HF 254, suspensie apoasă şi activînd stratul la 105°C, 30—90 minute.

Pentru efectuarea analizelor am folosit o tehnică corespunzătoare, efectuînd extracţia cu acid acetic 5%, acetatul de tebaină fiind mai solubil (schema din fig. 1).

Revelarea cromatoplăcilor am efectuat-o prin examinare în UV la 254 nm și cu reactiv Dragendorff-Munier (22).

Rezultatele cele mai concludente le-am obținut prin developare cu cloroform, etanol, apă v/v, pe cromatoplăci activate la 105°C, 60 minute (tabelul I).

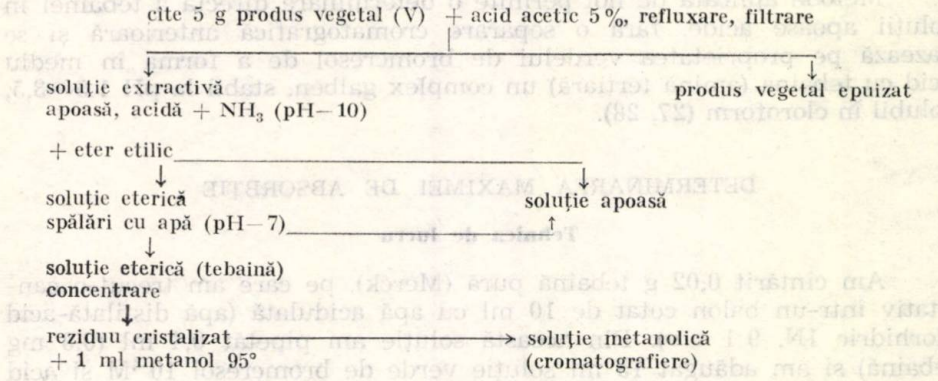


Fig. 1 — Tehnica de extracție cu acid acetic 5% (schemă)

Tabelul I

Organul vegetal	Rf	UV 254 nm	R. Dragendorff-Munier
Tulpina	0,77	brun-violaceu	slab-portocaliu
	0,81	brun-violaceu	slag-portocaliu
	0,92	*brun-violaceu*	*portocaliu*
Frunza	0,59	brun-violaceu	slab-portocaliu
	0,69	brun-violaceu	slab-portocaliu
	0,77	brun-violaceu	slab-portocaliu
	0,92	*brun-violaceu*	*portocaliu*
Capsule	0,33	brun-violaceu	slab-portocaliu
	0,55	brun-violaceu	portocaliu
	0,73	brun-violaceu	slab-portocaliu
	0,92	*brun-violaceu*	*portocaliu-intens*
	0,98	brun-violaceu	slab-portocaliu
Rădăcina	0,05	brun-violaceu	slab-portocaliu
	0,11	brun-violaceu	slab-portocaliu
	0,33	brun-violaceu	slab-portocaliu
	0,53	—	roșu-brun
	0,61	brun-violaceu	portocaliu
	0,69	—	roșu-brun
	0,92	*brun-violaceu*	*portocaliu-intens*
Tebaina pură	*0,92*	*brun-violaceu*	*portocaliu-intens*

Aceste rezultate demonstrează prezența tebainei în toate probele analizate, sporurile pentru fruct și rădăcină fiind mai evidente. Totodată, putem desprinde faptul că Papaver bracteatum Lindl., care crește în condițiile pedoclimatice din țara noastră, sintetizează și alți alcaloizi în afară de tebaină.

Majoritatea metodelor de dozare din literatură se bazează pe tehnicile cromatografice, furnizînd date mai puțin precise și avînd un procedeu laborios. Determinările spectrofotometrice în IR, deși foarte precise, necesită o aparatură deosebită și sînt, de asemenea, laborioase (23—26).

Metoda aplicată de noi permite o determinare directă a tebainei în soluții apoase acide, fără o separare cromatografică anterioară și se bazează pe proprietatea verdelui de bromcresol de a forma în mediu acid cu tebaina (amină terțiară) un complex galben, stabil la pH 1,5—3,5, solubil în cloroform (27, 28).

DETERMINAREA MAXIMEI DE ABSORBȚIE

Tehnica de lucru

Am cîntărit 0,02 g tebaină pură (Merck), pe care am trecut-o cantitativ într-un balon cotat de 10 ml cu apă acidulată (apă distilată-acid clorhidric 1N, 9:1 v/v). Din această soluție am pipetat 0,4 ml (0,8 mg tebaină) și am adăugat 15 ml soluție verde de bromcresol 10^{-4}M și acid clorhidric 0,1N pînă la coloratie galbenă. Complexul galben 1 — am extras cu cloroform de două ori (cîte 5,5 ml și 2 ml), iar soluțiile cloroformice le-am adus la balon cotat de 10 ml și am completat la semn cu cloroform. Maxima de absorbție a complexului tebaină-verde de bromcresol am determinat-o la colorimetrul Spekol Karl-Zeiss-Yena (în cuve de 1 cc) la = 420 nm (fig. 2).

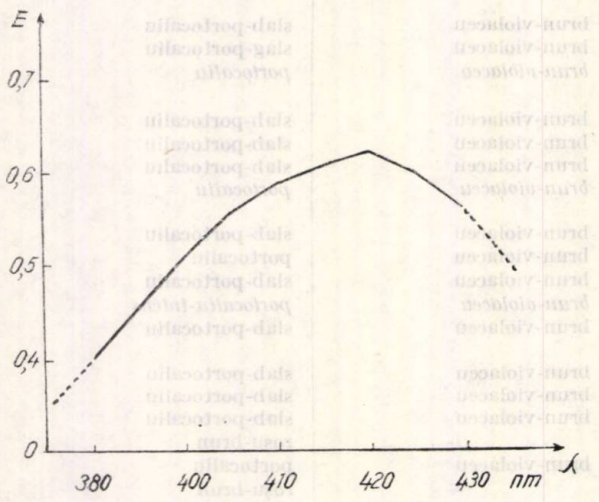


Fig. 2 — Maxima de absorbție a complexului tebaină verde de bromcresol

DETERMINAREA CURBEI ETALON

Tehnica de lucru

Din soluția preparată anterior (0,2000 g% tebaină) am pipetat în opt eprubete cîte 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,7 și 0,8 ml, corespunzînd concentrațiilor : 0,2 ; 0,4 ; 0,6 ; 0,8 ; 1 ; 1,2 ; 1,4 și 1,6 ml tebaină. În continuare, am procedat pentru fiecare probă conform tehnicii de la determinarea maximei de absorbție.

Valorile extincţiilor în funcţie de concentraţie ne-au condus la stabilirea curbei etalon pentru tebaină (fig. 3).

Pentru verificarea reproductibilităţii curbei etalon obţinută astfel, am aplicat calculul statistic (30, 31) (tabelul II).

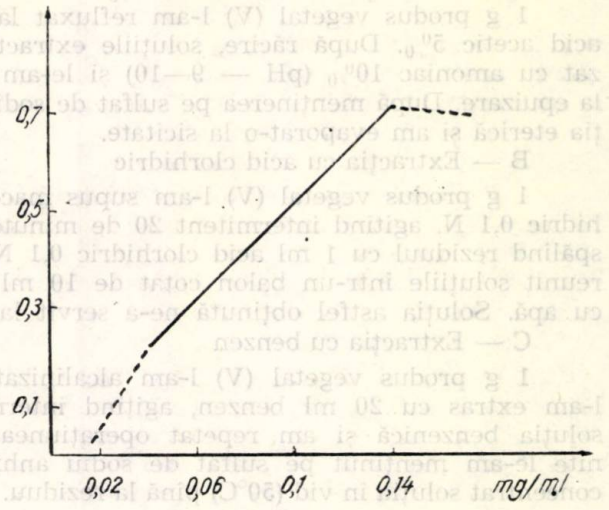


Fig. 3 — Curba etalon pentru tebaină

Tabelul II

Datele determinării fotocolorimetrice a tebainei şi cele ale prelucrării statistice

Nr. probei	X	X^2	Y	Y^2	XY	X+Y	$(X+Y)^2$
1	4	16	0,225	0,050625	0,90	4,225	17,850625
2	6	36	0,320	0,102400	1,92	6,320	39,942400
3	8	64	0,420	0,176400	3,36	8,420	70,896400
4	10	100	0,505	0,255025	5,05	10,505	110,355025
5	12	144	0,600	0,360000	7,20	12,600	158,760000
6	14	194	0,700	0,940000	9,80	14,700	206,290000
Total	54	556	2,770	1,434445	28,23	56,770	644,036850

$\bar{x} = 9$; $\bar{y} = 0,461666$; $r = 0,999$

$\sigma_x = \frac{x^2}{n} - \bar{x}^2 = 1,666$; $\sigma_y = \frac{y^2}{n} - \bar{y}^2 = 0,029943$

$\bar{x} = 21,188793\ y - 1,23727251138 + 9$;

$\bar{y} = 0,0470529\ x - 0,4234761 + 0,469666$;

Datele calculului statistic, fiind în concordanţă cu cele obţinute practic, duc la concluzia că metoda aplicată de noi nu este reproductibilă.

DOZAREA TEBAINEI DIN PRODUSUL VEGETAL

Pentru realizarea scopului propus, am aplicat pe materialul de analizat cinci metode de extracţie (A, B, C, D, E), citate de literatura de specialitate (4—10, 13, 18, 20). Precizăm că organele de *Papaver*

bracteatum Lindl. luate în studiu au fost uscate pe cale naturală, prezentînd în final următoarele valori de umiditate : capsule cel mult 14% ; tulpini și frunze cel mult 13% ; rădăcini cel mult 14% (29).

A — Extracția cu acid acetic 5%

1 g produs vegetal (V) l-am refluxat la cald cu porțiuni mici de acid acetic 5%. După răcire, soluțiile extractive reunite le-am alcalinizat cu amoniac 10% (pH — 9—10) și le-am extras cu eter etilic pînă la epuizare. După menținerea pe sulfat de sodiu anhidru, am filtrat soluția eterică și am evaporat-o la sicitate.

B — Extracția cu acid clorhidric

1 g produs vegetal (V) l-am supus macerării cu 4,5 ml acid clorhidric 0,1 N, agitînd intermitent 20 de minute. Am repetat operațiunea, spălînd reziduul cu 1 ml acid clorhidric 0,1 N și apoi cu 1 ml apă. Am reunit soluțiile într-un balon cotat de 10 ml și am completat la semn cu apă. Soluția astfel obținută ne-a servit la dozarea tebainei.

C — Extracția cu benzen

1 g produs vegetal (V) l-am alcalinizat cu 2 ml amoniac (R) și l-am extras cu 20 ml benzen, agitînd intermitent o oră. Am separat soluția benzenică și am repetat operațiunea. Soluțiile benzenice reunite le-am menținut pe sulfat de sodiu anhidru, iar după filtrare am concentrat soluția în vid (50°C) pînă la reziduu.

D — Extracția cu cloroform

1 g produs vegetal (V) l-am alcalinizat cu amoniac (R) și extras cu 20 ml cloroform prin agitare intermitentă o oră. După separarea soluției cloroformice, am repetat extracția, iar soluțiile cloroformice anhidrizate le-am reunit și concentrat în vid (35—45°C) pînă la sicitate.

E — Extracția vegetal (V) l-am tratat cu 10 ml metanol 95° și amoniac (R) (98:2 v/v) și am agitat intermitent o oră. Am separat soluția extractivă și am repetat extracția, după care am reunit și concentrat soluțiile extractive la 10—15 ml. Apoi, am adăugat soluția de acid citric 0,1 N (pH—2—2,5) și am purificat parțial soluția prin spălări cu eter etilic (4—5 ori). Soluția extractivă acidă am alcalinizat-o cu amoniac 10% (pH—8—9) și am extras-o cu cloroform de 4 ori cu cîte 20 ml, după care am concentrat în vid (35—45°C) pînă la sicitate lichidele cloroformice în prealabil anhidrizate.

Rezidurile obținute prin metodele arătate, le-am reluat la cald în repetate rînduri cu porțiuni mici de acid clorhidric, 0,1 N, soluțiile acide reunite le-am adus la balon cotat de 10 ml și am completate la semn cu acid clorhidric 0,1 N.

Cîte 0,7 ml din fiecare probă de analizat le-am tratat cu cîte 15 ml verde de bromcresol 10^{-4} M și cu acid clorhidric 0,1 N pînă la apariția coloranței galbene și am extras complexul tebaină-verde de bromcresol cu cloroform, aplicînd întocmai tehnica de la stabilirea maximei de absorbție.

Rezultatele sînt redate în tabelul III.

Totodată, separările cromatografice ne-au arătat că metodele C și D sînt selective, probele analizate conținînd un singur spot de tebaină (Rf = 0,92).

In vederea izolării tebainei din produsul vegetal, am aplicat tehnica de extracție cu benzen alcalinizat (schema din fig. 4).

Pentru verificarea identității tebainei izolată de noi, am efectuat reacții de identificare pe microsublimat, comparativ cu tebaina pură (Merck), reacțiile fiind pozitive (32, 33).

Tabelul III

Metoda de extracție	Organul vegetal	g% tebaină 1979	g% tebaină 1980
A — extracția cu acid acetic 5%	Herba	0,27—0,29	0,22—0,24
	Radix	0,38—0,42	0,55—0,57
	Fructus	0,50—0,54	0,72—0,74
B — extracția cu acid clorhidric 0,1 N	Herba	0,34—0,35	0,32—0,34
	Radix	0,40—0,44	0,45—0,48
	Fructus	0,58—0,60	0,81—0,85
C — extracția cu benzen	Herba	0,30—0,33	0,23—0,25
	Radix	0,41—0,42	0,56—0,59
	Fructus	0,56—0,57	0,73—0,75
D — extracția cu cloroform	Herba	0,14—0,17	0,13—0,17
	Radix	0,22—0,25	0,40—0,43
	Fructus	0,41—0,44	0,47—0,50
E — extracția cu metanol 95°	Herba	0,18—0,21	0,20—0,21
	Radix	0,32—0,33	0,45—0,48
	Fructus	0,44—0,46	0,53—0,56

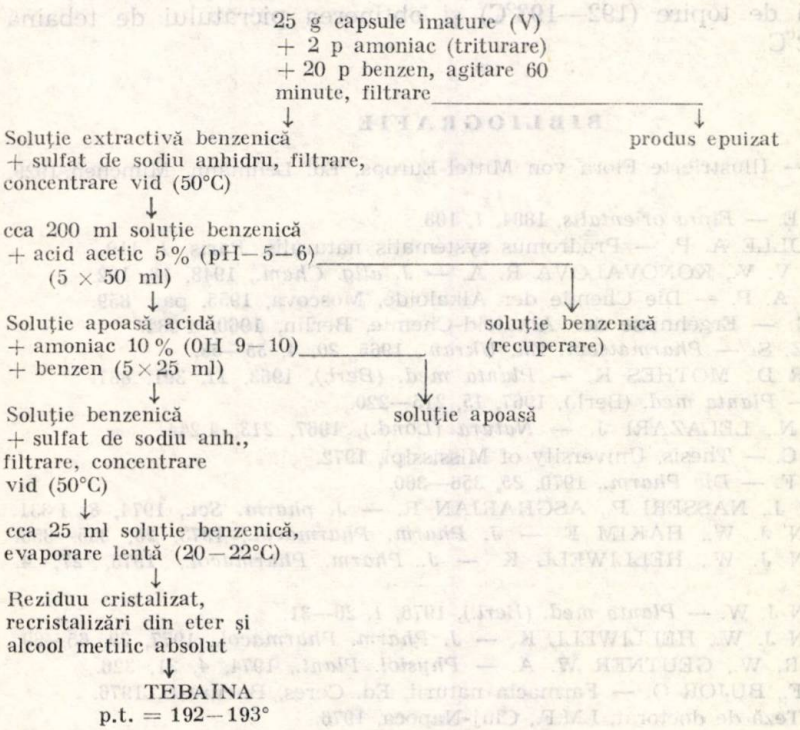


Fig. 4 — Tehnica de extracție a tebainei cu benzen alcalinizat (schemă)

Totodată, o parte din cristalele de tebaină, izolată din capsulele imature de *Papaver bracteatum Lindl.* ne-au servit pentru obținerea picratului de tebaină cu p.t. = 162°C (34, 35).

CONCLUZII

Analiza chimică a speciei *Papaver bracteatum Lindl.*, aclimatizată experimental la stațiunile de profil din împrejurimile Bucureștiului, în anii 1979 și 1980, ne-a permis să stabilim următoarele :

— folosind o metodă de analiză chimică calitativă, am pus în evidență în toate organele plantei : alcaloizi săruri și baze, antociani, fitosteroli, cumarina, taninuri catehice, aminoacizi, mucilagii și oze reducătoare ;

— prin separări cromatografice, am identificat în toate organele plantei tebaina (Rf = 0,92), folosind ca martor tebaina pură Merk, iar ca amestec de solvenți : alcool etilic, cloroform, apă (20:170:2 v/v) ;

— am aplicat o metodă de dozare spectrofotometrică directă, folosind ca reactiv verdele de bromcresol. Am obținut rezultatele : capsule 0,58—0,60 (1979) și 0,81—0,85 (1980) rădăcini 0.40—0,44 (1979) și 0,45—0,48 (1980), herba 0,34—0,35 (1979) și 0,32—0,34 (1980) g% tebaină ;

— studiul comparativ al metodelor de extracție a tebainei ne-a demonstrat că extracția cu benzen alcalinizat conduce la cele mai bune rezultate sub aspectul selectivității și randamentului ;

— am izolat tebaina cu un grad avansat de puritate, identificarea sa efectuînd-o prin reacții chimice pe microsublimat, prin determinarea punctului de topire (192—193°C) și obținerea picratului de tebaină cu p.t. = 162°C.

BIBLIOGRAFIE

1. HAGI G. — Illustrierte Flora von Mittel-Europa, Ed. Lehmann, München, 1929, *4/1*, 26.
2. BOISSIER E. — *Flora orientalis*, 1884, *1*, 108.
3. DE CANDOLLE A. P. — Prodromus systematis naturalis, Paris, *1*, 119.
4. KISSELEV V. V., KONOVALOVA R. A. — *J. allg. Chem.*, 1948, *18*, 192.
5. OREHOVA A. P. — Die Chemie der Alkaloide, Moscova, 1955, pag. 859.
6. BOIT H. G. — Ergehnisse der Alkaloid-Chemie, Berlin, 1960, 1 082.
7. ROKACH Z. S. — *Pharmatsevt. Zh. Ukran.*, 1965, *20*, 4, *55—58*.
8. NEUBAUER D., MOTHES K. — *Planta med. (Berl.)*, 1963, *11*, 391, 887.
9. BÖHN H. — *Planta med.* (Berl.), 1967, *15*, 215—220.
10. SHARGHI N., LELAZARI J. — *Natura (Lond.)*, 1967, *213*, 1 244.
11. CHENG P. C. — Thesis, University of Mississipi, 1972.
12. SANTAVY F. — *Die Pharm.*, 1970, *25*, 356—360.
13. LELAZARI J., NASSERI P., ASGHARIAN R. — *J. pharm. Sci.*, 1974, *8*, 1 331.
14. FAIRBAIRN J. W., HAKIM F. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1973, *25*, 355—358.
15. FAIRBAIRN J. W., HELLIWELL K. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1975, *27*, 4, 216—221.
16. FAIRBAIRN J. W. — *Planta med. (Berl.)*, 1976, *1*, 26—31.
17. FAIRBAIRN J. W., HELLIWELL K. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1977, *29*, 65—69.
18. YAKLICH R. W., GEUTNER W. A. — *Physiol. Plant.*, 1974, *4*, 31, 326.
19. CRĂCIUN F., BUJOR O. — Farmacia naturii, Ed. Ceres, București, 1976.
20. BEN L. — Teză de doctorat, I.M.F., Cluj-Napoca, 1976.

21. CIULEI I., IONICĂ A., VERNESCU M., CALCANDI I., CUCU D., MOLDOVAN A., CALCANDI V., MICŞOIU I. — Contribuţii la studiul compoziţiei chimice a speciei *Papaver bracteatum Lindl.*, în curs de aclimatizare în România, Comunicare la al VII-lea Congres naţional de farmacie, Bucureşti, 1979.
22. * * * — Farmacognozie practică, I.M.F. Bucureşti, 1970, 1.
23. MACEK K., HACAPERKOVA J., KAKAC B. — *Die Pharm.*, 1956, *11*, 533—538.
24. NOURI Y. M., BROCHMANN-HANSSEN E. — *Lloydia*, 1963, *26*, 223—228.
25. ZARNACK J., PFEIFER S. — *Die Pharm.*, 1964, *19*, 2, 111—123.
26. SMITH D. W., BEASLEY T. H. — *J. pharm. Sci.*, 1964, *54*, 15—48.
27. IRVING G. H., MARKHARM H. — *Anal. Chim. Acta*, 1967, *39*, 7.
28. ROSTAM H., FAWZI B. A. — *J. pharm. Sci.*, 1978, *67*, 32—35.
29. * * * — Farmacopeea Română, Ed. medicală, Bucureşti, 1976, ed. a 9-a.
30. STEINBACH M. — Calculul statistic în medicină şi biologie, Ed. Academiei R. S. România, Bucureşti, 1961.
31. BERTUMER L. M., ROZIN M. E. — Metoda matematică în tehnică, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1956, 486.
32. BALDEON E. R. — *Rev. Fac. Farm. Bioquim. (Lima)*, 1949, *10*, 146—155 ; *C. A.*, (N. Y.), *44*, 4 819 d.
33. KANEVSKAIA S. I., YASKINA D. Z., MITRYAGINA S. F. — *J. applied. chem.*, 1945, *18*, 374 ; *C. A. (N. Y.)*, *42*, 2 725 h.
34. LYNDON S., LEWIS J., BRALLEY J. A. — *J. Org. Chem.*, 1947, *12* ; 839—868 ; *C. A. (N. Y.)*, *33*, 3 380 ; *C. A. (N. Y)*, *42*, 1 944 c.
35. KOSYAKOVA I. A. — *Zh. Anal. Kim.*, 1947, *2*, 27, 31 ; *C. A. (N. Y.)*, *43*, 5 341 b.

Articol intrat în redacţie la 8.I.1982

Indicele de clasificare : 615.32 Papaver Bracteatum L. : 547.93

SUMMARY

I. Ciulei, Madelena Palade, Cristina Goliciu, Eugenia Frunză, Maria Iacob — STUDY OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF THE SPECIES *PAPAVER BRACTEATUM LINDL*

The study carried out on *Papaver bracteatum Lindt*, (Aria II), cultivated uder the pedoclimatic conditions of Bucharest, and harvested in July 1979 and 1980, gave the following results :

— Evidence was found in the plant organs of alkaloids, bases and salts, antocyans, phytosterols, coumarin, cathechic tannins, mucilaginous substances and reducing — oses.

— Tebaine was identified chromatographically and determined by spectrophotometry using as reagent bromcresol green in acid medium ; the following tebaine amounts were found : in the capsule 0.58—0.60 g% (1979) and 0.81—0.85 g% (1980) ; roots 0.40—0.44 g% (1979) and 0.45—0.48 g% (1980) ; herb 0.34—0.35 g% (1979) and 0.32—0.34 g% (1980).

Comparative study of the methods for the preparation of tebaine regarding selectivity and outout, showed that the best results were obtained by extraction with alkalinized benzene.

Pure tebaine (pt. 192—193°C) was extracted from which picric acid salt (pt. 182°C) was then obtained.

РЕЗЮМЕ

И. Чулей, Мадалена Паладе, Кристина Голичиу, Еуджения Фринзе, Мария Якоб — ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЗЯИ С ХИМИЧЕСКИМ СОСТАВОМ ВИДА *PAPAVER BRACTEATUM LINDL*

Исследования, произвегенные на виде *Papaver bracteatum lindl* культивированном в педоклиматических условиях города Бухареста, собранном в июле 1979 и 1980 гг. привели к следующим резултатам.

В органах растения были выявлены щелочные алкалоиды и соли, антоцианы, фитостреролы, кумарины, катехические тенины, аминокислоты, муцинозные вещества и понижающие озы.

Тебаин был установлен хроматографически и его дозирование было сделано спектрофотометрически при использовании зеленного реактива бромкрезола в кислой среде, содержание тебаина: в головках — 0,58—0,60 гр% (1979); 0,81—0,85 гр% (1980) в корнях 0,40—0,44 гр% (1979); 0,45—0,48 гр% (1980); в траве 0,34—0,35 гр% (1979); 0,32—0,34 гр% (1980).

Сравнительное исследование некоторых методов приготовления тебаина продемонстрировали, что экстрагирование ощелоченным бензеном дает наилучшие результаты с точки зрения селективности и количества.

Был экстрагирован чистый тебаин (192—193°C), из которого была получена соль пикриновой кислоты (182°C).

REFERAT

„ALCOOL ŞI MEDICAMENTE", **A. Botta, B. Mariotti,** Médit. méd., 1981, 243.

Interacţiunea între alcool şi medicamente se poate efectua la mai multe niveluri ale fazelor farmacocinetice şi farmacodinamice. Interacţiunea poate avea loc prin accelerarea resorbţiei unor medicamente (barbiturice), prin mărirea difuziunii (alcoolul fiind vasodilatator), cît şi la nivelul metabolismului prin inducţie enzimatică (diminuarea efectelor) sau prin inhibare enzimatică (mărirea efectelor).

În faza farmacodinamică poate avea loc potenţarea efectelor, antagonizarea lor sau un sinergism. Sinergia aditivă se produce la interacţiunea alcoolului cu neuroleptice, glutetimidă, analgezice morfinice, antihistamice. Potenţarea reciprocă se produce prin asocierea alcoolului cu barbiturice antidepresive. La hipoglicemiante, cicloserină, acetazolamidă, vasodilatatori coronarieni, antivitamine K, efectul medicamentului este mărit.

Acţiunea alcoolului este potenţată de : antiinflamatori, simpatolitice reserpinice, i-MAO şi vasodilatatori antihipertensivi.

Pot fi mărite efectele alcoolului şi ale medicamentelor în cazul tranchilizantelor minore şi unii miorelaxanţi.

Antagonismul are loc în cazul asocierii alcoolului cu unele parasimpatolitice (spasmolitice), izoniazidă.

Poate avea loc şi un efect antabuz, ceea ce se remarcă îndeosebi la ingerarea concomitentă a alcoolului cu disulfiram, hipoglicemiante, cloramfenicol, griseofulvină şi metronidazol.

I. Popa

Valorificarea în unguente farmaceutice și cosmetice a unor noi excipienți de origine animală și vegetală

Adriana Popovici, Speranța Sava, Magdalena Ungur, Eva Barocz, B. Böhn

Facultatea de farmacie Tîrgu Mureș

REZUMAT Se evidențiază prin determinări gaz-lichid-cromatografice conținutul în acizi grași nesaturați și saturați a 5 noi excipienți, dintre care 3 de origine animală (uleiul de vizon, grăsimea de vulpe polară și argintie) și 2 de origine vegetală, obținuți prin hidrogenare (plantolul și margarina). Prin testări biologice au fost stabiliți factorii de acantoză a uleiului de vizon și a grăsimii de vulpe polară, s-a studiat comportarea reologică a diferitelor amestecuri din acești excipienți cu alții, stabilindu-se, totodată, compatibilitatea asocierii cu substanțe de interes farmaceutic, disponibilitatea acestora din diferite asocieri și stabilitatea în timp a preparatelor, recomandîndu-se baze noi de unguent lipofile sau hidrofile, de interes cosmetic sau farmaceutic.

Acizi grași
Uleiuri
Cosmetice

Cercetările efectuate între anii 1971—1978 de către colectivul nostru au pus în evidență valoarea tehnologică și terapeutică a unor noi excipienți de origine animală cum ar fi : uleiul de vizon, grăsimea de vulpe polară, grăsimea de vulpe argintie și a doi excipienți de origine vegetală obținuți prin hidrogenare : plantolul și margarina alimentară, care pot fi utilizați în tehnologia unguentelor farmaceutice și cosmetice (5, 6, 7).

Uleiul de vizon (Lutreola vison) (G.V.) valorificat de noi pentru calitățile sale dermatofile în gama cosmetică „Miraj" sub forma a 5 produse cu efect emolient, regenerator și trofic cutanat, se remarcă printr-un conținut bogat în acizi grași nesaturați, (74,78%) (tabelul I) evidențiați prin determinări gaz-lichid-cromatografice (GCL) (5, 8) un indice de apă care oferă capacitate emulsivă ridicată și un factor de acantoză mediu ($F_A = 1{,}95 \pm 0{,}47$) (Tabelul II) care demonstrează inocuitatea preparatului.

Asociat cu colesterol 1%, lanolină 10%, ceară 1—3%, alcool cetilic 10—20%, alcool cetilstearilic 5—10%, cetaceu 20%, stearină 10%, parafină 5%, ulei de cacao 5—10% se ameliorează consecința și aspectul, conferind proprietăți reologice corespunzătoare unor structuri gelice după cum reiese din studiul parametrilor reologici (vîscozitatea, curbele de curgere, curbele tixotropice, de consecință efectuată pe sisteme binare).

Au fost realizate 3 unguente cosmetice cu următoarea compoziție, a căror parametri reologici sînt reflectați de reogramele și curbele de vîscozitate din fig. 1.

Tabelul I

Compoziția chimică a unor excipienți noi

Acizi grași	Ulei de vizon	Grăsime de vulpe polară	Grăsime de vulpe argintie	Plantol	Margarină
Acid lauric	0,20	0,30	—	—	—
Acid miristic	3,78	2,98	4,40	1,50	0,75
Acid palmitic	18,82	23,87	19,20	6,10	5,60
Acid palmitic-oleic	15,13	7,72	6,70	—	—
Acid stearic	4,40	10,75	10,80	12,60	13,80
Acid eladic	—	—	0,19	37,00	20,80
Acid oleic	51,32	48,60	48,70	35,60	35,30
Acid linoleic	6,53	6,58	7,70	7,20	22,30
Acid linolenic	1,80	—	2,20	—	0,90
Total acizi grași saturați	25,22	37,90	34,59	57,20	40,95
Total acizi grași nesaturați	74,78	62,10	65,41	42,80	58,95

Tabelul II

Factorii de acantoză a unor excipienți pentru aplicație dermică

Excipient	Nr. animale testate	Grosimea stratului epidermic în microni		Factor de acantoză
		Martor	Probă	
Ulei de vizon	10	40,62±1,08	79,04±2,36	1,95±0,47
Grăsime de vulpe polară	8	44,37±9,17	28,80±9,68	1,64±0,43

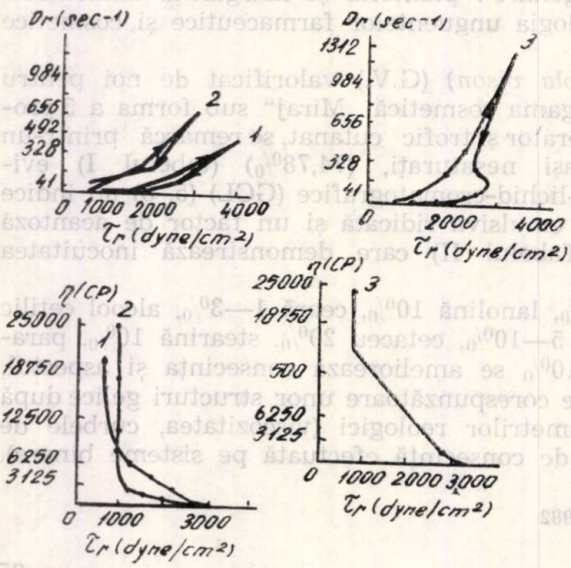


Fig. 1 — Curbele de curgere și curbele de vîscozitate ale unguentelor cosmetice cu ulei de vizon.

Unguent cosmetic nr. 1 : *Alc. cetylstearilicum* 5 g, *Glyde rolum* 5 g, G.V. 45 g, *Vaselinum* 30 g, *Solutio conservans* 10 g.
Unguent cosmetic nr. 2 : *Cholesterolum* 3 g, G.V. 45 g, *Cera* 5 g, *Cetaceum* 5 g, *Vaselinum* 32 g, *Solutio conservans* 10 g.
Unguent cosmetic nr. 3 : *Alcholum cetylicum* 17 g, G.V. 25 g, *Glycerolum* 15 g, *Polysorbatum* 80 7 g, *Solutio conservans* 36 g.

In vederea realizării unor unguente farmaceutice s-a urmărit stabilitatea şi capacitatea de cedare din 5 baze conţinînd sulfacetamida sodică, constatîndu-se că valorile cele mai mari ale constantei vitezei de transfer k/h^{-1} se obţin din baze emulsificate U/A conţinînd 15—45% ulei de vizon.

Fiind un vehicul cu conţinut ridicat în acizi nesaturaţi s-a urmărit realizarea unor preparate de tip „idofori" prin includerea iodului care se adiţionează la dubla legătură în proporţie de 25,6% iod legat organic şi 74 % iod liber. Corelînd stabilitatea preparatelor cu capacitatea de cedare se recomandă pentru utilitatea practică următoarele unguente farmaceutice :

1) *Sulfacetamidum natricum* 5%, g G.V. 15%, *Vaselinum* 85%.
2) *Iodum* 4%, *Adeps lanae* 3%, *Alcohol cetylstearilicum* 5%, *Cera* 1%, G.V. 45%, *Vaselinum* 45%.

Unguentele prezintă o bună stabilitate şi conservare timp de 8 luni fiind aplicabile în terapia veterinară.

Grăsimea de vulpe polară (G.V.P.) şi argintie, provenite de la animale aclimatizate în crescătoriile din ţara noastră *(Alopex lagopus),* nestudiate pînă în prezent ca excipienţi pentru unguente la noi, pot fi utilizate ca baze de unguent grase, sau în locul uleiului de vizon, oferind un randament de obţinere superior şi prezentînd aceleaşi calităţi fără deosebiri semnificative între cele două varietăţi (tabelul I). Au fost stabilite constantele fizico-chimice, calităţile reologice, compoziţia chimică (tabelul I) şi factorul de acantoză (tabelul II).

Indicele de apă (17%) poate fi considerabil ameliorat în prezenţa unor emulgatori A/U ca : lanolina 20%, colesterolul 1%, alcoolul cetilic 2%, baze care pot fi recomandate ca substituenţi parţiali sau totali ai lanolinei. Cele mai bune rezultate privind capacitatea de cedare se observă în cazul asocierii G.V.P. cu colesterol 3%, lanolină 20%, vaselină 10% în timp ce ceara 3%, alcoolul cetilstearilic 10—15%, micşorează capacitatea de cedare a sulfacetamidei din aceste amestecuri. Din 11 baze de unguent conţinînd proporţii diferite de C.V.P. s-au selecţionat 5 formule complexe de unguente lipofilice sau hidrofile care pot fi recomandate ca suport pentru majoritatea substanţelor active de uz topic sau ca emoliente pentru uz cosmetic.

Dintre acestea redăm 3 formule :

1) Unguent lipofilic : *Alc. cetylstearilicum* 10 g, *Cera* 1 g, *Adeps lanae* 9 g, G.V.P. 53,50 g, *Vaselinum* 27 g.
2) Unguent hidrofil : *Cera Lanette* N, 9 g, *Paraffinum liquidum* 10,50 g, G.V.P. 3 g, *Vaselinum* 1 g, *Solutio conservans* 70 g.
3) Unguent hidrofil neionic : *Paraffinum liquidum* 20 g, G.V.P. 35 g, *Polysorbatum* 80 g, *Vaselinum* 20 g, *Solutio conservans* 50 g.

Plantolul, produs al Întreprinderii „Unirea" din Iaşi, obţinut prin hidrogenarea şi rafinarea uleiului de floarea soarelui cu un adaos minim de 10% ulei comestibil prezintă caractere corespunzătoare pentru uti-

lizare ca bază de unguent. Are un conținut ridicat de monogliceride, ceea ce conferă o capacitate de emulsionare medie (30%) necesitînd un emulgator care ridică hidrofilia (colesterolul 5%, alcoolul cetilic 2%, monostearat de gliceril 5%).

Asocierile binare cu tween 80 (0,5—10%) diminuează hidrofilia amestecului.

Asociat cu diferiți excipienți a dat amestecuri omogene fiind capabil să formeze baze de unguente chiar în amestecuri binare cum ar fi: asocierea cu cetaceu 10%, stearina 5%, ceara 5%, alcool cetilic 10%, amestecuri care prezintă calități reologice adecvate.

Alți excipienți ca alcoolul cetilic 20%, vaselina 75%, alcool cetilstearilic 20% conduc la amestecuri cu vîscozitate mărită care prezintă dificultăți la aplicare și prelucrare.

Din cercetările efectuate, se pot selecționa următoarele formule stabile, cu un grad de structurare corespunzător aplicării și conservării:

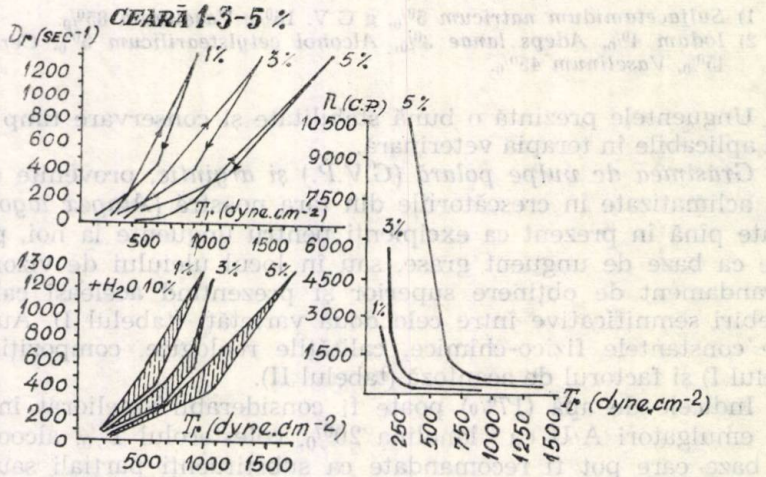


Fig. 2 — Curbele de curgere și curbele de vîscozitate ale amestecurilor formate din plantol la 1—3—5% ceară, anhidre și hidratate (haşurate).

Unguent lipofil hidratat cu plantol: *Adeps lanae* 2,5 g, *Cholesterolum* 0,50 g, *Plantol* 22,50 g, *Vasselinum* 23 g, *Solutio conservans* 50 g.

2) Unguent lipofil anhidru cu plantol: *Adeps lanae* 5 g, *Alcoholum cetylicum* 10 g, *Cholesterolum* 0,50 g, *Plantol* 84,50 g.

3) Unguent hidrofil anionic cu plantol: *Alcholum cetyl icum* 8 g, *Na. laurylsulfuricum* 0,50 g, *Oleum cacao* 6,5 g, *Plantol* 20 g, *Solutio conservans* 65 g.

Margarina, foarte puțin valorificată pînă în prezent la noi în țară în tehnologia unguentelor (4) a fost supusă unor testări complexe utilizîndu-se produsul de uz alimentar obținut prin hidrogenarea parțială a uleiului de floarea soarelui (200—260°C) la presiunea de 50 atm. în prezența de catalizatori (Ni) (10). Unele cercetări arată că punctul de topire scăzut poate fi corectat prin adaos de 5% ceară (4). Prezintă un indice de aciditate = 0,59, indicele de peroxid = 7,4, indicele de iod = 25,4, indicele de apă 19% iar cifra de apă = 14. Hidrofilia poate fi ridicată în prezența unor emulgatori A/U colesterol 1%, alcool cetilstearilic 5%, ceara 5%, lanolina 5% (fig. 3).

Analizele G.L.C. realizate pe esteri metilici ai acizilor graşi relevă un conţinut echilibrat între acizii graşi saturaţi (40%) şi cei nesaturaţi (58%) avînd 20,80% acid elaidic care asigură consistenţa convenabilă. Se semnalează mai multe forme izomere ale acidului linoleic (22,3%), acid gras esenţial care ridică valoarea nutritivă şi terapeutică (tabelul I).

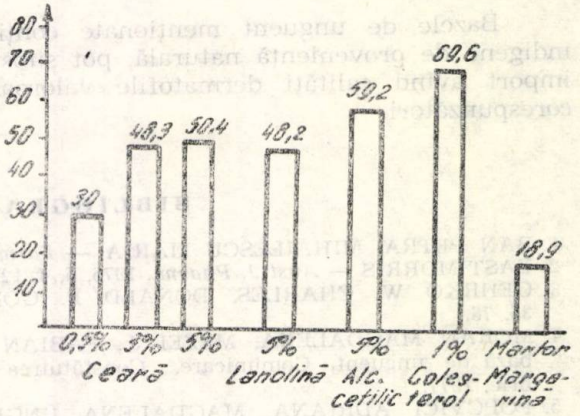


Fig. 3 — Modificarea hidrofiliei (I.A. = indice de apă) margarinei în prezenţa diferiţilor eumulgatori.

Amestecurile cu 10—13% uleiuri minerale sau vegetale conduc la structuri omogene. Parametri reologici ai bazelor compuse, conţinînd proporţii între 75—90% margarină sînt influenţaţi în prezenţa alcoolului cetilic, uleiului de ricin, colesterolului şi cetaceului.

Capacitatea de întindere, de penetraţie, curbele tixotropice ale unguentelor hidrofile (anionice, neionice sau cu ceara emulgatoare) la care s-a substituit vaselina cu margarină sînt superioare unguentelor lipofile (fig. 4).

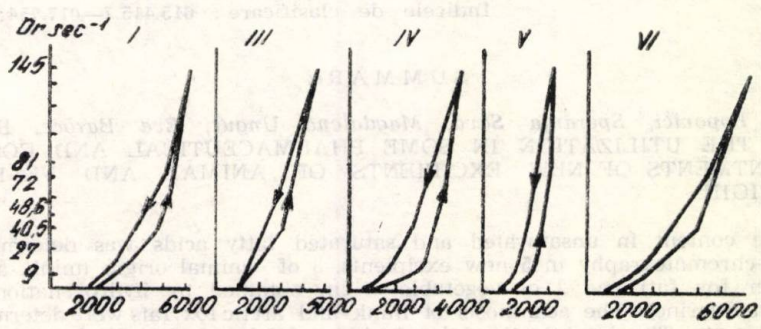


Fig. 4 — Reogramele unguentelor lipofile cu margarină

Pe baza testărilor efectuate s-au selecţionat următoarele formule recomandate pentru uz practic :

— *Baze lipofile :* 1) *Adeps lanae* 5 g, *Oleum ricin* 20 g, *Margarină* 75 g ;
a) *Alcoholum cetylicum* 10 g, *Oleum helianthi* 20 g, Margarină 70 g.

— *Baze hidrofile* : 1) *Alcholum cetylicum* 12,50 g, *Na. laurylsulfuricum* 1,50 g., *Oleum paraffini* 12,50 g, Margarină 23,50 g, *Solutio conservans* ad 100 g ;
2) *Alcoholum cetylicum* 18 g, *Polysorbatum* 80 7,30 g, Margarină 32 g, *Solutio conservans* ad 100 g.

Bazele de unguent menționate conținînd diferite materii prime indigene de proveniență naturală, pot substitui preparatele similare din import avînd calități dermatofile valoroase și parametri de calitate corespunzători.

BIBLIOGRAFIE

1. BAN PETRA, MIHĂILESCU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1976, *24*, 2, 125—127.
2. EAST MORRIS — *Aust J. Pharm.*, 1975, *5*, 4, 127.
3. GEHRKO W. CHARLES, DONALD F. GOERLITZ — *Chem. Anal.*, 1963, 35, 76.
4. MORAN MAGDALENA, MEZEI J., FABIAN P. — Utilizarea margarinei ca bază de unguent, Comunicare, Consfătuirea de la Miercurea Ciuc, noiembrie, 1977.
5. POPOVICI ADRIANA, MAGDALENA UNGUR, BAROCZ EVA, BÖHM B. — Comunicare la Consfătuirea de la Galați, 30.VI.1978.
6. POPOVICI ADRIANA, SAVA SPERANȚA, UNGUR MAGDALENA, BAROCZ EVA — Comunicare la Simpoziomul cu tema : „Medicamentul original românesc", București, ianuarie 1978.
7. POPOVICI ADRIANA, MAIER VALENTINA, BÖHN B. — Valorificarea în preparate dermatologice a margarinei, Comunicare la Simpoziomul cu tema „Cercetări noi în domeniul medicamentului", noiembrie, 1978.
8. ROGOZINSKI M. — *J. Med. farm. Chem.*, 1964, 136.
9. SORU EUGENIA — Biochimie medicală, Edit. medicală, București, 1968.
10. SANDRU CORNELIA COSTACHE — Alimentele și analiza lor chimică, Edit. medicală, București, 1957.
11. VERBUȚĂ ANETA — *Pract. farm.*, 1973, 15.

Articol intrat în redacție la 10.VI.1981.

Indicele de clasificare : 615.415.7—017.754:547.464.1

SUMMARY

Adriana Popovici, Speranța Sava, Magdalena Ungur, Eva Barocz, B. Böhn — THE UTILIZATION IN SOME PHARMACEUTICAL AND COSMETIC OINTMENTS OF NEW EXCIPIENTS OF ANIMAL AND VEGETABLE ORIGIN.

The content in unsaturated and saturated fatty acids was determined by gas-fluid-chromatography in 5 new excipients, 3 of animal origin (mink, artic fox and silver fox fat) and 2 of vegetable origin obtained by hydrogenation (plantol and margarine). The acanthosis of mink and arctic fox fats were determined by biological tests. The investigation also included study of the rheologic behaviour of various mixtures of these excipients with other substances, establishing the compatibility of the associtions with substances of pharmaceutical interest, their disponibility in different associations and the stability in time of the products. New bases for lipophil ointments of cosmetic or pharmaceutical interest are recommended.

O nouă metodă de microanaliză (cu ajutorul sondei electronice de raze X) a purității unor medicamente, a elementelor și omogenitatea repartiției lor în comprimate

Vl. Lambrino *, R. Nistor **

REZUMAT Cu ajutorul microsondei electronice de raze X s-a efectuat un studiu asupra omogenizării repartiției elementelor componente și a unor elemente străine din tabletele Trisilicalm, Calmogastrin, Dicarbocalm și Ulcerotrat în comparație cu tabletele de Gelusil-Lac medicament din import.

Studiul a scos în evidență :

— o omogenitate bună și puritate a Calmogastrinului ;

— o omogenitate medie a Trisilicalmului în care impuritățile sînt fin dispersate ;

— o omogenitate scăzută cu dispersie și precipitare a impurităților la Dicarbocalm și Ulcerotrat ;

— noua metodă permite îmbunătățirea procesului tehnologic al medicamentelor.

Medicamente
Comprimate
Controlul medicamentelor și narcoticelor

Se știe că în tratamentul diferitelor maladii se folosesc medicamente sub formă de comprimate. Omogenitatea repartiției elementelor componente prezintă o deosebită importanță. Prezența unor elemente nedorite (metale grele, arsen etc.) peste limita admisibilă poate da naștere la efecte contrare celor dorite în administrarea acestor medicamente.

In scopul verificării celor de mai sus cît și a găsirii unor metode de îmbunătățire a omogenității repartiției elementelor am recurs la o metodă de microanaliză cu ajutorul sondei electronice (flux de electroni).

In studiul efectuat sa urmărit omogenitatea repartiției elementelor unor medicamente românești ca Triasilicalm, Calmogastrin, Dicarbocalm și Ulcerotrat în comparație cu Gelusil-Lac medicament de import.

PRINCIPIUL METODEI

Un fascicol de electroni emis de un filament de tungsten încălzit le 2 700°K este colimat în vid cu ajutorul unor lentile electromagnetice

* Facultatea de farmacie, București, Disciplina de chimie anorganică
** Institutul de cercetări metalurgice

și accelerat la tensiuni între 5—50 Kv astfel ca în planul focal al sistemului să cadă pe proba de analizat sub forma unui fascicul foarte fin $\varnothing = 0{,}3 - 1\mu$ numit sonda electronică (1,2.3).

In punctul de impact al fasciculului cu probă sînt generate radiații X ale tuturor elementelor în probă și care satisfac condiția :

$$E_0 > E_k$$

Eo = tensiunea de accelerare (Kv)
Ek = tensiunea de excitare a liniei (Kv)

Un sistem de spectrometrie de raze X cu cristal, separă din spectrul de raze X, emis de probă, anumite radiații permițînd identificarea lor după legea Bragg :

din care :

n = ordinul de reflexie
λ = lungimea de undă
d = parametrul rețelei cristalului
θ = unghiul de incidență al radiațiilor X cu cristalul

Dependența dintre τ și Z (numărul atomic) este dată de legea Moseley :

$$\lambda = \frac{c}{(z-\sigma)^2}$$

în care :
c = viteza luminii
τ = constanta de ecranare (dependentă de orbita electronică de pe care are loc emisia)

care împreună cu corelația dintre τ și unghiul θ care este dată de legea lui Brag conduc la identificarea naturii elementelor ce se găsesc în probă.

Spre deosebire de spectrometria clasică de raze X, microsonda electronică permite analiza sau mai precis microanaliza, unor volume foarte mici de ordinul 2—5 μ^3, cantitatea de substanță analizată putînd varia între 10^{-12}—10^{-14} g.

Un sistem de reflexie magnetică a fasciculului de electroni permite deplasarea acestuia pe suprafața probei baleind-o.

Captarea diferitelor semnale obținute drept consecință a interacțiunii fasciculului de electroni cu eșantionul de analizat și introducerea lor în osciloscoape tip special permite obținerea de imagini electro-optice a suprafeței baleiată de fascicul.

Aceste imagini sînt :
— de electroni absorbiți
— electroni împrăștiati
— raze X (repartiția elementelor).

Informațiile oferite de primele două tipuri de imagini, permit efectuarea unor analize de omogenitate și topografie a suprafeței.

Omogenitatea se traduce prin lipsa oricăror contraste pe fotografii, în timp ce omogenitatea prin contrastul alb/negru/alb, elementele mai ușcare (decît matricea,) și negru, mai grele (decît matricea), pe imaginile de electroni absorbiți.

Densitatea impulsurilor este proporțională cu concentrația elementului de analizat.

CARACTERISTICILE APARATULUI — JXA — 3A

Aparatul utilizat prezintă următoarele caracteristici :

— rezoluție 1 μm—3μm

— elementele analizate de la 5 B pînă la 92 U.

— limita de detectabilitate 10^{-14} g (pînă la Z-40).

Sensibilitatea este de ordinul 10^{-12} g pentru elementele cu Z-41—61 este de 10^{-10} g iar pentru restul elementelor este de ordinul 10^{-8} g, coborînd pînă la 10^{-6} g pentru U^{238}.

— limita de concentrație 0,01%

$$\frac{\Delta\lambda}{\lambda} = 10^{-3}.$$

ANALIZA ȘI REZULTATELE OBȚINUTE

Cercetările privind modul de repartiție a unor elemente metalice prezente în comprimate de : Gelusil-Lac, Trisilicalm, Calmogastrin, Dicarbocalm și Ulcerotrat, s-au efectuat cu o microsondă tip JXA-3A la o tensiune de lucru de 20 Kv și un curent de probă de 2.10^{-7} Amperi.

In scopul analizării produselor farmaceutice de mai sus presate în prealabil sub formă de comprimate au fost acoperite, pentru asigurarea conductibilității electrice, cu un strat de carbon de cca 250 Å (25 nm) obținut prin depunere în vid.

Contactul electric a fost realizat printr-o peliculă de Argint coloidal.

Rugozitatea suprafețelor nu a permis determinări cantitative realizîndu-se numai analize calitative, repartiții de elemente și informații semicantitative din aproximarea densității în impulsuri pe unitate de suprafață.

Zonele fotografice sînt arii reprezentate de 300/300μ sau 80/80 μ (1 200) selecționate pe baza unui criteriu statistic după observarea a minimum 10 cîmpuri.

GELUSIL-LAC (SiO_2.Mg.Al.)

Prezintă porozitate volumetrică mai ridicată față de celelalte medicamente, evidențiată atît prin timpii de evacuare a aerului necesar la vidare, cît și prin imaginea de compoziție la 300 X în care se vede o densitate mare de limitele de separare între granule.

Granulația este omogenă, de dimensiuni relative între 30—60μ (fig. 1 a, b), granule de formă preferențial rotundă, care formează niște grăunțe de ordinul a 1 000 μ.

REPARTIȚIA ELEMENTELOR

Comparativ cu imaginea de compoziție la 1 200 X care reprezintă un cîmp de 80/80 μ sau obținut repartițiile, pe același cîmp, ale elementelor : Mg (fig. 2) ; Al (fig. 3) ; Si (fig. 4).

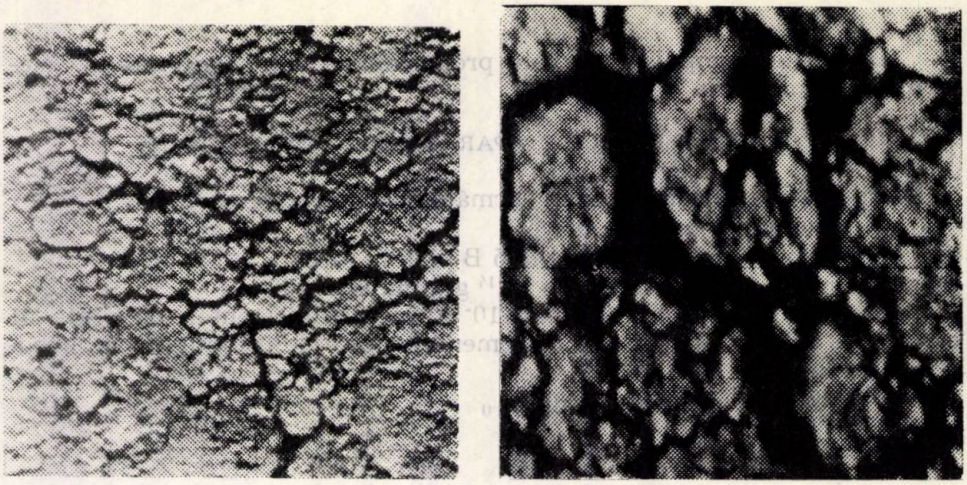


Fig. 1 a, b — Imaginea granulației a Gelusil-Lac

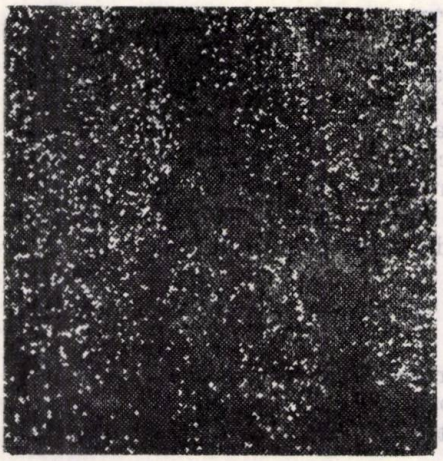


Fig. 2 — Repartiția magneziului în Gelusil-Lac (1 200 X)

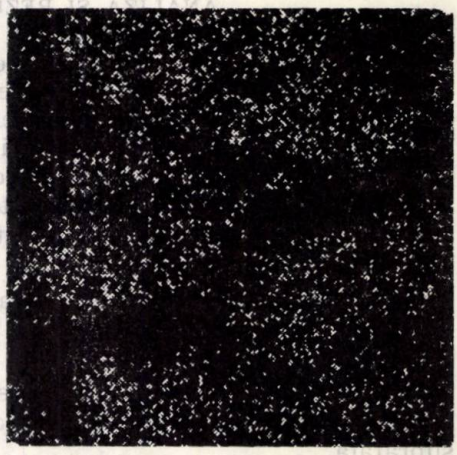


Fig. 3 — Repartiția aluminiului în Gelusil-Lac (1 200 X)

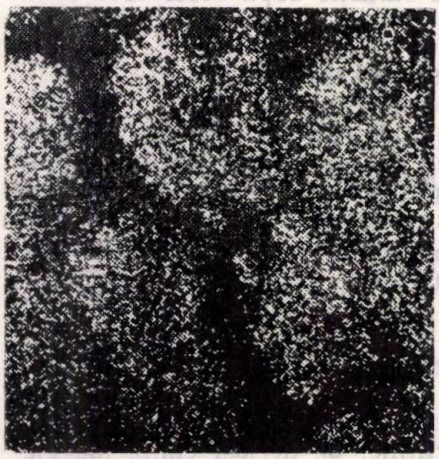


Fig. 4 — Repartiția siliciului în Gelusil-Lac ((1 200 X)

Imaginile de repartiție a elementelor evidențiază o omogenitate ridicată a materialului pastilelor.

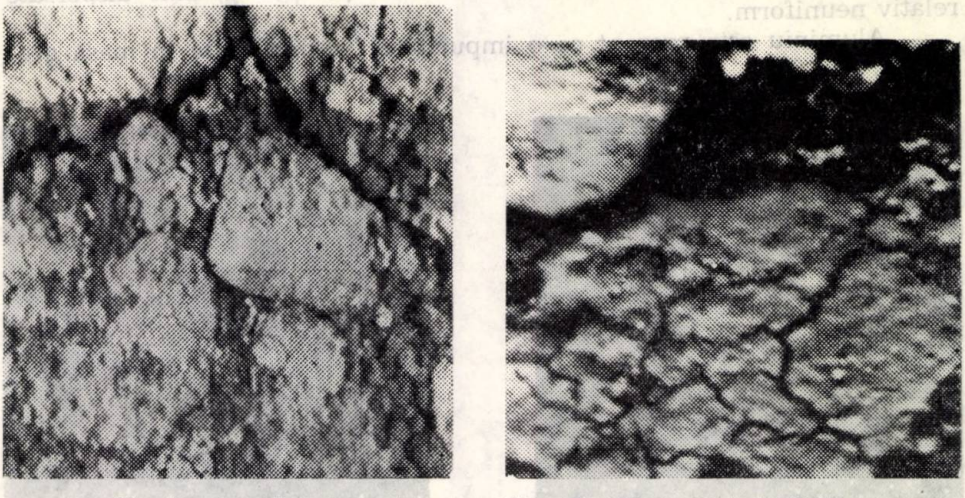


Fig. 5 a, b — Imaginea de compoziție a Trisilicalmului (1 200 X).

TRISILICALMUL ($2MgO.3SiO_2.nH_2O$)

Trisilicamul ca porozitate este mai compact decît Gelusil-Lac-ul, apreciere făcută prin comportarea comparativă la vidare și evidențiat prin imaginea de compoziție (fig. 5 a, b).

Suprafața este comparabilă ca rugozitate cu cea a Gelusil-Lac-ului.

Din punct de vedere granulometric trisilicalmul prezintă o dispersie mare a granulelor între 30—300μ înglobate într-o masă de liant (probabil de natură organică, care n-a putut fi pusă în evidență prin analiza cu microsonda).

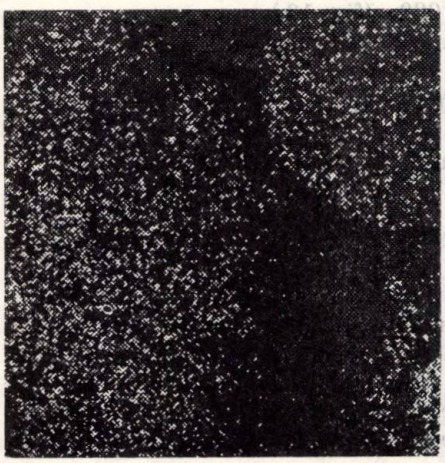


Fig. 6 — Repartiția siliciului în Trisilicalm (1 200 X)

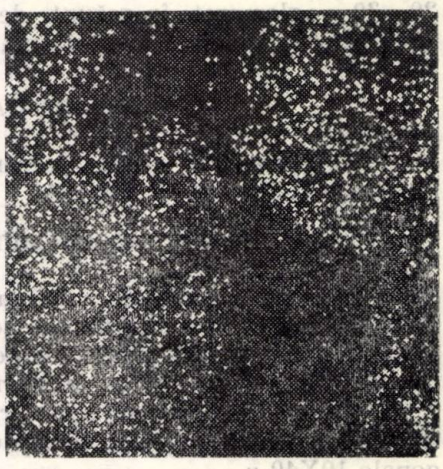


Fig. 7 — Repartiția magneziului în Trisilicalm (1 200 X)

REPARTIȚIA ELEMENTELOR

Pe un cîmp de 80/80μ s-a analizat prezența următoarelor elemente : Si (fig. 6) ; Mg (fig. 7) ; Al (fig. 8).

Elementele prezente în masa de bază (Si și Mg) sînt dispersate relativ neuniform.

Aluminiu este prezent ca o impuritate fin dispersată în masa granulelor sub 0,1%.

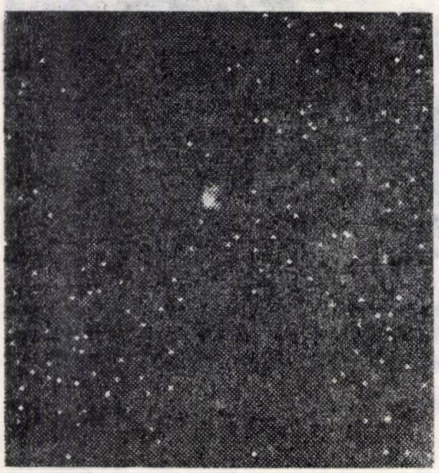


Fig. 8 — Repartiția aluminiului în Trisilicalm (1 200 X)

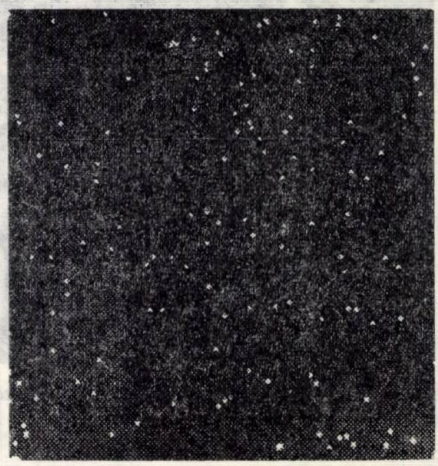


Fig. 9 — Repartiția fierului în Trisilicalm (1 200 X)

Nu s-a evidențiat As și Pt sub formă de precipitate de dimensiuni mai mari de 1 μ și concentrații mai mari de 0,01% ce reprezintă limita de detectabilitate a metodei.

S-a identificat ca impuritate sub 0,1%.

CALMOGASTRINUL (HIDROXID DE ALUMINIU)

Prezintă porozitate mică fiind format din granule fine rotunde 20—30 μ aglomerate în grăunțe de cca 1 000μ (fig. 10.)

Suprafața este comparativă cu a Gelusil-Lac-ului (fig. 10 a, b).

REPARTITIA ELEMENTELOR

S-a identificat numai prezența aluminiului uniform prezentînd un grad ridicat de puritate (fig. 11).

DICARBOCALMUL ($CaCO_3.MgO_3.MgSiO_2$)

Prezintă rugozitate mai mare a suprafeței (fig. 12) comparativ cu Gelusil-Lac-ul, cu o distribuție neuniformă a Calciului, sub formă poligonală cu diagonalele principale de cca 40 μ (fig. 12).

O distribuție relativ uniformă a Magneziului (fig. 13).

Siliciul este prezent sub formă de impuritate (fig. 14) fie sub formă fin dispersată, fie sub formă de precipitat ca granule de forme poligonale 10X40 μ.

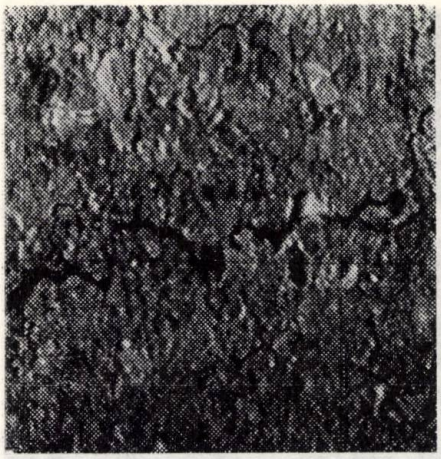


Fig. 10 a — Imaginea de compoziție Calmogastrin (300 X)

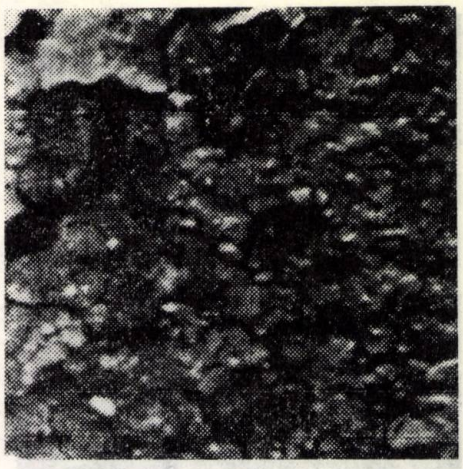


Fig. 10 b — Imaginea de granulație a Calmogastrin (1 200 X)

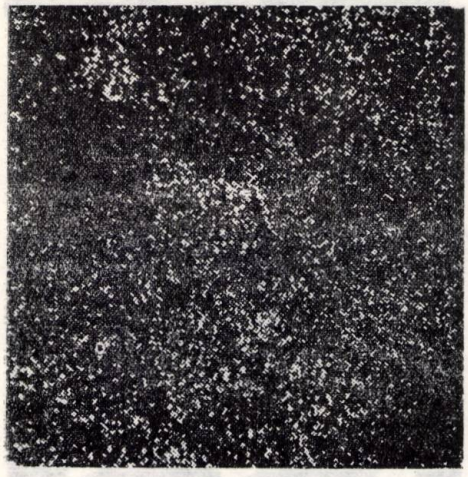


Fig. 11 — Repartiția aluminiului în Calmogastrin (1 200 X)

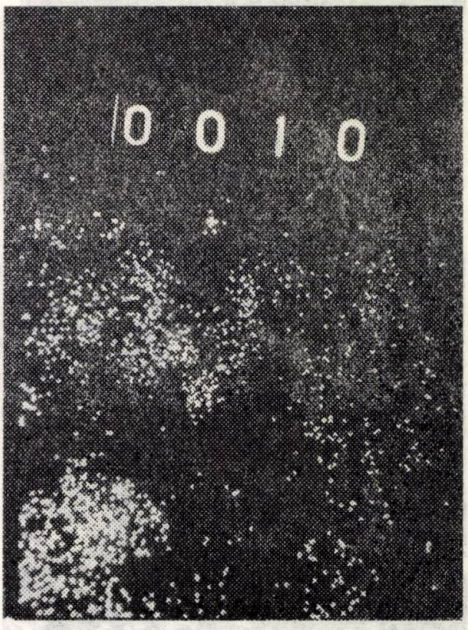


Fig. 12 — Imagine de compoziție Dicarbocalm (1 200 X)

ULCEROTRATUL ($Bi(NO_3)_3.MgCO_3.Na_2CO_3$

Prezintă porozitate mai ridicată decît a Gelusil-Lac-ului. Suprafața este rugoasă fiind un compus neomogen format dintr-un aglomerat de granule poligonale cu baza de bismut, cu dimensiunile între 10—50 μ, cca 30—40% volumetric (fig. 15 a, b).

REPARTIȚIA ELEMENTELOR

Baza este formată dintr-un compus pe bază de bismut (fig. 16) și un compus pe bază de magneziu (fig. 17) care este componentul mesei eterogene prezentîndu-se sub formă de granule de 20—60 μ.

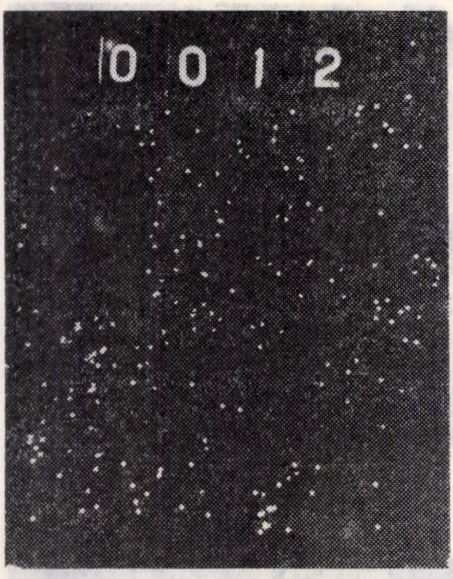


Fig. 13 — Repartiția siliciului în Dicarbocalm (1 200 X)

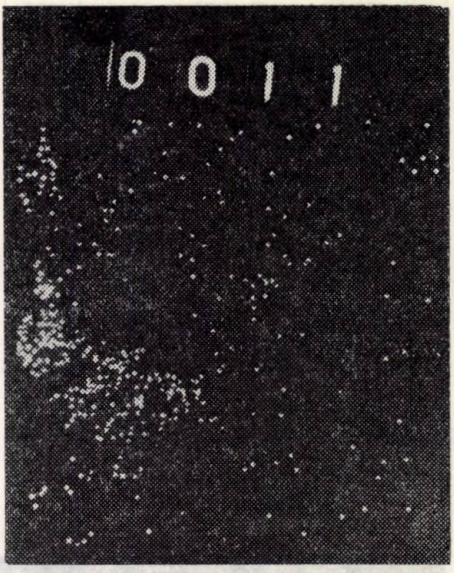


Fig. 14 — Repartiția magneziului în Dicarbocalm (1 200 X)

Nu s-a putut pune în evidență prezența sodiului, probabil datorită radiației caracteristice a sodiului în stratul de carbon depus.

Fig. 15 a — Imaginea de compoziție în Ulcerotrat (1 200 X)

Fig 15 b — Imaginea de granulație în Ulcerotrat (1 200 X)

Ca impurități s-a identificat prezența siliciului fie fin dispersat, uniform în masă (cîmp central fig. 18), fie sub formă de granule aciculare (probabil SiO_2, fig. 19).

Aluminiul este prezent în general ca impuritate omogenă însoțind masa eterogenă care nu conține bismut și care are ca bază magneziu (fig. 20).

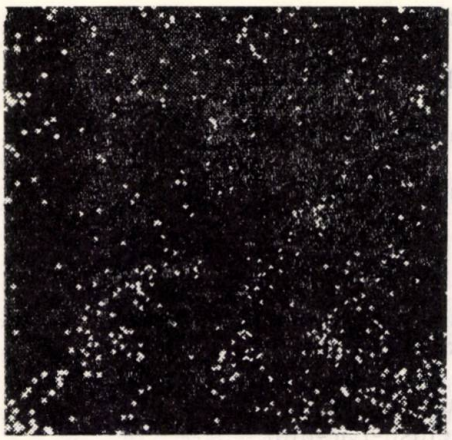


Fig. 16 — Repartiția siliciului în Ulcerotrat (1 200 X)

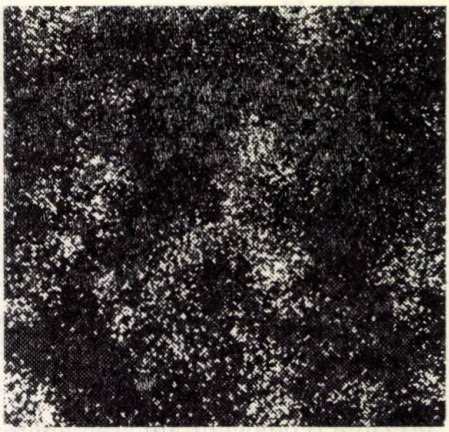


Fig. 17 — Repartiția siliciului în Ulcerotrat (1 200 X)

Fig. 18 — Repartiția magneziului în Ulcerotrat (1 200 X)

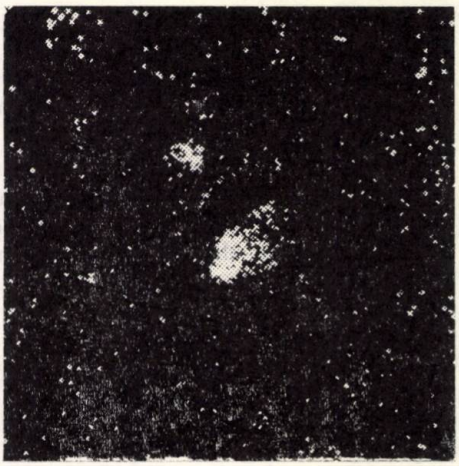


Fig. 19 — Repartiția bismutului în Ulcerotrat (1 200 X)

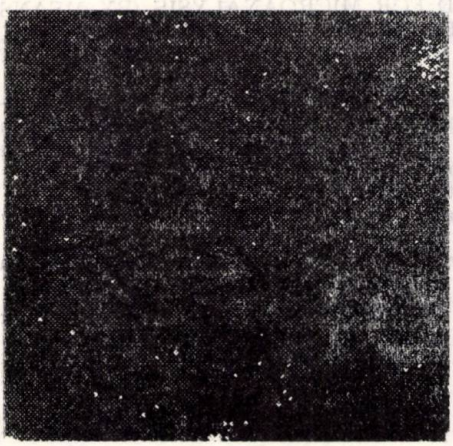


Fig. 20 — Prezența SiO_2 în Ulcerotrat (1 200 X)

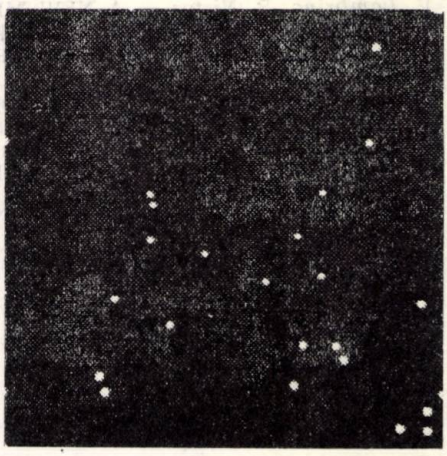


Fig. 21 — Repartiția bariului în Ulcerotrat (1 200 X)

S-a identificat de asemenea prezența rară a unor alumino-silicați (fig. 18, 20).

Bariul a fost identificat ca impuritate sub forma unor granule fine cu ∅ 5 μ (fig. 21).

Nu s-a evidențiat prezența arsenului, seleniului, telurului și nici a metalelor grele.

Nu s-a urmărit prezența argintului datorită argintului coloidal utilizat la contactul electric.

CONCLUZII

În comparație cu Gelusil-Lac-ul, medicament din import, suprafața medicamentelor analizate, cu excepția Ulcerotratului și a Dicarbocalmului, sînt comparabile.

Din punct de vedere al granulometriei, numai Calmogastrinul prezintă o omogenitate asemănătoare Gelusil-Lac-ului.

Ca omogenitate a repartiției elementelor componente, analiza a scos în evidență :

— o omogenitate și o puritate ridicată a Calmogastrinului,

— o omogenitate medie a Trissilicalmului în care impuritățile sînt fin dispersate,

— o omogenitate scăzută cu dispersie și precipitare a impurităților la Dicarbocalm și Ulcerotrat.

Considerăm că un control interfazic (înainte de pastilare) ar determina prin aplicarea acestei metode de analiză, stabilirea purității și omogenității medicamentului, ceea ce ar permite corectarea deficiențelor înainte de pastilare, creîndu-i astfel medicamentului o creștere a eficacității biologice.

Bibliografia la autori

Articol intrat în redacție la 13.IV.1981

Indicele de clasificare : 615.412.5—014.2

SUMMARY

V. Lambrino, R. Nistor — A NEW METHOD FOR MICROANALYSIS (BY MEANS OF AN ELECTRONIC X-RAY PROBE), OF THE PURITY OF SOME DRUGS, OF THE ELEMENTS AND THEIR HOMOGENOUS DISTRIBUTION IN TABLETS.

With an electronic X-ray microprobe a study was carried out on the homogenous distribution of the component elements and some foreign elements in Trisilicalm, Calmogestrin, Dicabocalm and Ulcerotrat tablets as compared to the imported Gelusil-Lac tablets. The results showed :

— the good homogeneity and puritiy of Calmogastrin ;

— medium homogeneity of Trisilicalm in which impurities are finely dispersed ;

— poor homogeneity with dispersion and precipitation of impurities in Dicarbocalm and Ulcerotrat ;

— a new method for improving the technological processing of drugs.

Studiul activității biologice a unor noi tiosemicarbazide și a derivaților acestora cu nucleu triazolic și tiadiazolic. IV. Testarea activității citostatice

C. Ciugureanu, T. Iorga, D. Gr. Constantinescu, C. Nistor, Felicia Ștefănescu, I. Iorga

REZUMAT Au fost testate sub aspectul activității citostatice noi tiosemicarbazide și derivații acestora de triazol și tiadiazol, la care în prealabil s-a testat toxicitatea, activitatea antifungică și antimicrobiană. S-a utilizat testul pe celula vegetală în diviziune mitotică și s-a făcut un studiu pe tumori animale. Pentru a verifica veridicitatea metodei, au fost testate în aceleași condiții o serie de substanțe cunoscute ca avînd o bună activitate citostatică.

Rezultatele obținute permit o serie de considerații cu privire la corelația structură-activitate biologică.

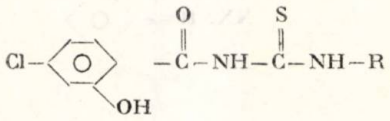
Citostatic
Efect biologic

Trisemicarbazidele, ca și derivații lor de triazol și tiadiazol care conțin în moleculă restul acidului 4-clor-2-hidroxibenzoic asociat cu alte grupări bioactive, manifestă pe de o parte o activitate biologică complexă (1—3). iar pe de altă parte o toxicitate redusă (4).

Testarea acestor compuși din punct de vedere al activității citostatice a plecat de la observația din literatura de specialitate (5—7) referitoare la faptul că multe citostatice au în moleculă rest de acid aminobenzoic. Testarea unor compuși cu rest de acid 4-clor-2-hidroxibenzoic, acid care manifestă proprietăți farmacodinamice bine cunoscute, ni s-a părut interesantă, mai ales că în literatură nu sînt semnalate lucrări pe această temă.

Au fost testați următorii compuși chimici din clasa tiosemicarbazidelor, triazolilor și a tiadiazolilor sintetizați de noi (8—10).

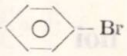
Tiosemicarbazide :

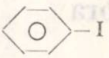


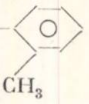
în care :

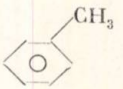
I. R = $-CH_2-CH=CH_2$

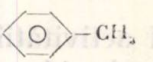
II. R =

III. R = 

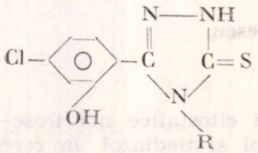
IV. R = 

V. R = 

VI. R = 

VII. R = 

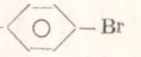
Triazoli :

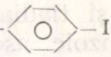


în care :

VIII. R = $-CH_2-CH=CH_2$

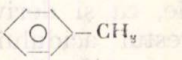
IX. R =

X. R = 

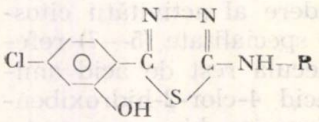
XI. R = 

XII. R =

XIII. R =

XIV. R = 

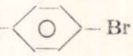
Tiadiazoli

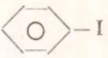


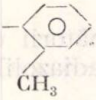
în care :

XV. $-R=-CH_2-CH=CH_2$

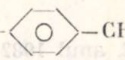
XVI. R =

XVII. R = 

XVIII. R = 

XIX. R = 

XX. R =

XXI. R = 

REZULTATE ŞI DISCUŢII

In această lucrare prezentăm rezultatele testului efectuat pe celula vegetală în diviziune mitotică precum şi cele ale studiului acţiunii citostatice asupra tumorilor animale.

1. Studiul acţiunii pe celule vegetale în diviziune mitotică

Cercetări recente în domeniul citologiei vegetale au dovedit că activitatea citostatică a unor substanţe chimice poate fi testată pe celula vegetală, metoda fiind sensibilă şi uşor de realizat (11—15).

Incercările au fost efectuate pe meristeme radiculare de *Triticum vulgare* varietate *Will*, iar pentru unii compuşi şi pe *Allium cepa L.*

Tabelul I

Alungirea radiculară, exprimată în mm la cariopsele germinate de Triticum vulgare

Substanţa	Concentraţia 10^{-4}M	Timpul în ore				
		12	24	48	72	120
		Alungirea în mm				
Martor		—	3,4	—	6,4	—
		—	3,4	5,2	9,5	14,7
		—	3,5	5,3	—	14,8
		—	3,5	5,5	—	15,0
XVI	1	inhibiţie	1,4	—	1,1	—
	0,5	slabă	1,5	1,5	2,5	1,6
	0,25	inhibiţie	1,5	1,7	—	1,4
	0,125	inhibiţie	—	—	—	—
VII	1	inhibiţie	1,2	—	2,5	—
	0,5	inhibiţie	1,3	1,3	8,7	1,2
	0,25	inhibiţie	1,3	1,4	—	1,3
	0,125	inhibiţie	—	—	—	—
XIX	1	inhibiţie	1,2	—	1,5	—
	0,5	inhibiţie	1,2	1,5	9,4	1,2
	0,25	inhibiţie	1,2	1,6	—	2,5
	0,125	inhibiţie	1,2	—	—	—
XXI	1	slabă	1,3	—	1,5	—
	0,5	inhibiţie	1,4	1,4	6,2	1,3
	0,25	inhibiţie	1,6	1,5	—	3,2
	0,125	inhibiţie	—	—	—	—
VIII	1	—	1,2	—	—	—
	0,5	—	1,2	1,3	—	1,5
	0,25	—	1,2	1,5	—	4,1
	0,125	—	2,4	3,8	—	9,5
IX	1	slabă	1,2	—	1,5	—
	0,5	inhibiţie	1,2	1,2	6,1	4,1
	0,25	—	1,7	3,7	—	7,2
	0,125	—	—	—	—	—
X	1	inhibiţie	1,4	—	1,3	—
	0,5	inhibiţie	1,5	1,5	3,2	1,2
	0,25	—	1,5	1,6	—	1,5
	0,125	—	—	—	—	—

S-a urmărit efectul substanţelor testate asupra alungirii radiculare (şi a lăstarului), dar şi asupra celulelor maristematice radiculare în diviziune mitotică, la intervale regulate de timp şi în condiţii de temperatură constantă. Deoarece substanţele luate în studiu nu sînt solubile în apă, s-a lucrat cu soluţie 0,01 n KOH din care apoi s-au făcut diferite diluţii. Pentru a elimina influenţa KOH asupra rezultatelor, s-a lucrat şi cu o probă martor (sol 0,01 n KOH). Rezultatele observaţiilor asupra alungirii radiculare sînt consemnate în tabelul I. Influenţa substanţelor asupra dezvoltării radiculare la *Triticum vulgare* se poate observa bine şi în figurile 1 şi 2.

Observaţiile microscopice în care s-au urmărit efectul substanţelor asupra celulelor meristematice în diviziune, sînt consemnate atît în tabelul II, cît şi în figurile 3—7.

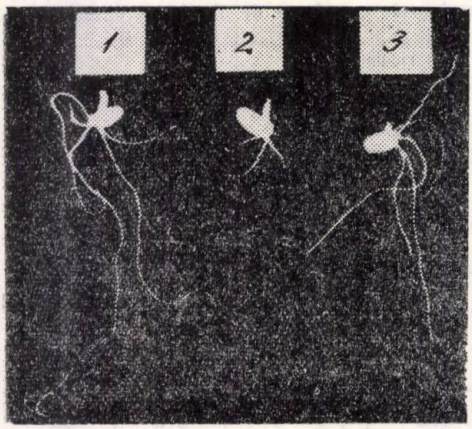


Fig. 1 — 1 — Martor în KOH 0,01 n. *2* — Tratat cu substanţa VIII în concentraţie de 10^{-4} M. *3* — Tratat cu substanţa VIII în concentraţie de $0{,}125 \cdot 10^{-4}$ M.

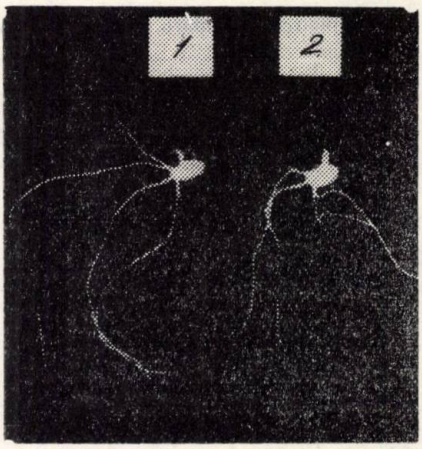


Fig. 2 — 1 — Martor în KOH 0,01 n. *2* — Tratat cu substanţa XIV în concentraţie de $0{,}25 \cdot 10^{-4}$ M.

In microfotografiile 3—7 sînt reprezentate telofazele în procesul mitotic, observate în meristemul rădăcinilor de *Allium cepa*. Figurile 3 şi 4 reprezintă telofaze normale, iar figurile 5, 6 şi 7 telofazele în procesul mitotic observate în meristemul radicular tratat cu substanţa VIII.

Dintre substanţele testate, compusul VIII s-a dovedit a avea o activitate mai pronunţată. Acest lucru se desprinde atît din observaţiile macroscopice, cît şi din cele microscopice, rezultatele obţinute pe ambele căi fiind în deplină concordanţă.

După cum se vede din figurile 3 şi 4, în prezenţa martorului are loc despiralizarea cromozomilor la poli, concomitent cu formarea fragmoplastului şi a membranei nucleare a celulelor fiice.

În figurile următoare, 5, 6 şi 7, se observă că prezenţa compusului VIII provoacă apariţia unor frecvente telofaze în care, deşi fragmoplastul este format, grupările cromozomice polare nu suferă o despiralizare normală în vederea formării celor două nuclee fii, procesul de formare a membranelor nucleare fiind stînjenit. Formarea normală a fragmoplastului (16) ne face să credem că aparatul Golgi (17) nu este afectat

Tabelul II

Efectul asupra celulei vegetale în mitoză din meristemul de Triticum vulgare var. Will

Proba	Concentrația x10⁻⁴M	timpul	
		12 ore	24 ore
Martor		mitoze normale	mitoze normale
XVI	1	doză toxică, nuclee colțuroase, picnotice, rare mitoze	—
	0,5	nuclee mărite în volum, mitoze frecvente, foarte frecvente telofaze	foarte rare mitoze, nuclee mărite în volum, picnoze
	0,25	—	foarte rare mitoză, nuclee mărite în volum
	0,125	—	—
XVII	1	foarte rare mitoze, citeva telofaze, cromozomi retardanți	—
	0,5	„	lipsă mitoze, nuclee colțuroase, celule golite de conținut
	0,25	—	„
	0,125	—	—
XIX	1	doză toxică, picnoză celule vii,	—
	0,5	nuclee normale, lipsă diviziune	tendință de aglutinare a cromatinei în celule pe cale de diferențiere
	0,25	—	mitoze foarte rare, cromozomi aglutinați
	0,125	—	—
XXI	1	picnoză, celule lipsite de conținut	lipsă de mitoze, nuclee colțuroase, picnoză
	0,5	rare diviziuni normale	„
	0,25	—	extrem de rare diviziuni în tropocineză
	0,125	—	—
VIII	1	—	doză toxică, lipsă de mitoze, nuclee colțuroase, picnoză
	0,5	—	rare tropocinez
	0,25	—	foarte rare mitoze, nuclee mărite în volum
	0,125	—	cineze clare, dar nu frecvente în toate fazele
IX	1	nuclee picnotice, frecvente tropocineze în telofaze	doză toxică, lipsă diviziune, nuclee colțuroase
	0,5	„	„
	0,25		mitoze frecvente rar alterate, apar punți telofazice, nuclee aderente alungite
	0,125	—	—
X	1	lipsă totală de mitoze, picnoză	doză toxică, nucleu necolorat
	0,5	„	doză toxică, picnoze, rare telofaze în tropocineze
	0,25	—	
	0,125	—	—
XII	1	rare mitoze, dar majoritatea normale	rare mitoze
	0,5	mitoze normale, frecvente, metafaze și telofaze	aspectul aproape normal
	0,25	—	numeroase mitoze
	0,125	—	—
XIV	1	picnoză	—
	0,5	lipsă de diviziuni celulare în picnoză	—
	0,25	—	rare mitoze în telofaze
	0,125	—	—

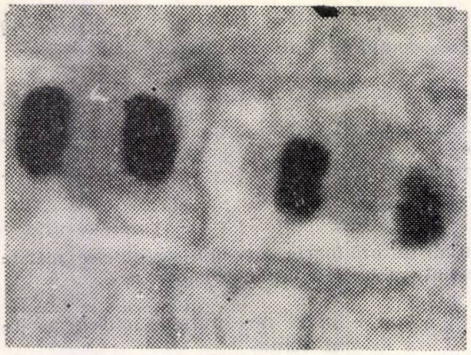


Fig. 3 — Telofază incipientă

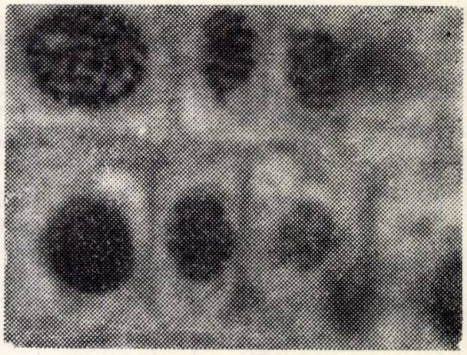


Fig. 4 — Telofază finală.

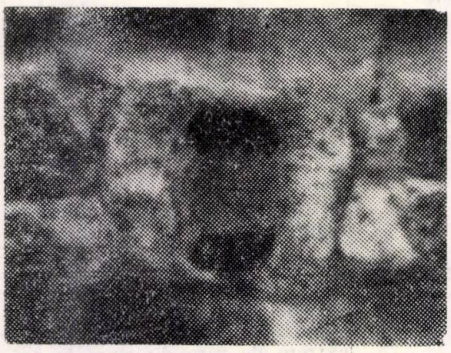


Fig. 5 — Telofază observată în meristemul rădăcinilor de *Allium cepa L.* tratată cu substanța VIII, în care se vede formarea fragmoplastului, dar cromozomii apar nedespiralizați.

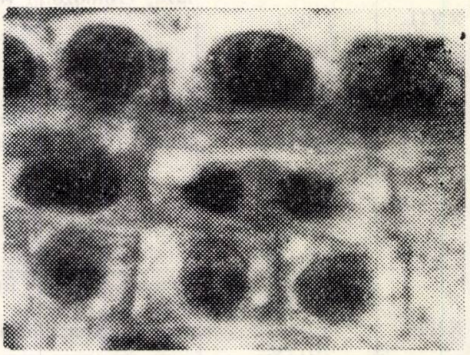


Fig. 6 — Meristemul rădăcinilor de *Allium cepa L.* tratat cu substanța VIII. Se observă cromozomii dispuși la poli și lipsa unei membrane nucleare, deși fragmoplastul este format.

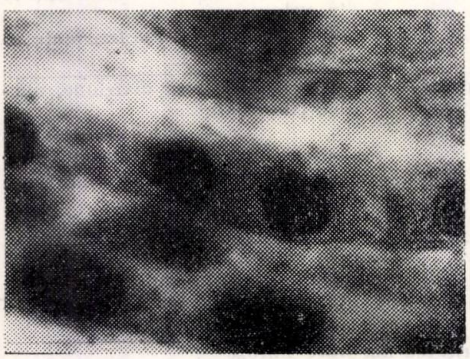


Fig. 7 — Grupe de cromozomi polari în telofază, fără a se întrevedea organizarea unei membrane nucleare.

de prezența substanței, deoarece sinteza pectinelor în microveziculele dictiozomice și migrarea acestora la zona centrală a fragmoplastului pentru inițierea membranei celulare se desfășoară normal. Compusul VIII intervine, se pare, în dezorientarea curenților citoplasmatici care acționează în zona fusului de diviziune (16), inhibînd procesul de formare a membranei nucleare a nucleelor fii. Se poate presupune că substanța VIII intervine în sensul inhibării sau cel puțin al încetinirii sin-

tezei fosfoaminolipidelor, acești constituenți fundamentali ai membranei nucleare, ceea ce duce la imposibilitatea constituirii membranelor nucleare în teleofază.

Explicarea mecanismului de acțiune a substanțelor testate necesită studii biochimice suplimentare. Pentru a verifica justețea observațiilor noastre am recurs la biotestul comparat care constă în testarea în aceleași condiții cu produșii noi a unor medicamente citostatice utilizate în clinica oncologică (18). S-a lucrat cu suspensii în metilceluloză pe meristeme radiculare de *Lipidium sativum L.*, utilizînd citostaticele din tabelul III pentru care s-au obținut rezultatele trecute în acest tabel. Rezultatele biotestului comparat pentru compușii noștri sînt trecute în tabelul IV.

Tabelul III

Efectul mitodepresiv al unor medicamente anticanceroase asupra creșterii meristemelor radiculare de Lipidium sativum L.

Nr. crt.	Citostaticul	Inhibiția %	Concentrația mg/ml	Nr. crt.	Citostaticul	Inhibiția %	Concentrația mg/ml
1.	I.O.B. – 82	88	3,3	11.	Sinalost	67	0,33
2.	Alkeran	87	4,0	12.	Natulan	62	3,33
3.	B.C.N.U.	83	3,3	13.	Endoxan	29	1,66
4.	Oncotiotepa	80	4,0	14.	Citosulfan	26	3,33
5.	Dactinomicin	79	0,2	15.	Oncovin	25	0,06
6.	Fluorouracile	79	0,6	16.	Distilbene	19	3,3
7.	Leukeran	78	0,6	17.	Mitomicine	14	0,06
8.	Mustine	72	0,3	18.	Purinethol	10	0,66
9.	Colchicină	70	0,16	19.	L-asparaginase	0	220UI
10.	Methotrexat	70	0,16				

Tabelul IV

Rezultatele biotestului comparat efectuat pe Lipidium sativum **cu substanțele I – XXI**

Proba	Inhibiția % mg/ml				
	3,3	1,6	0,8	0,4	0,2
I	55	51	44	38	30
II	62	57	49	43	37
III	66	60	53	45	39
IV	59	53	47	40	33
V	68	61	56	48	41
VI	66	57	50	42	33
VII	50	43	39	32	26
VIII	78	75	71	67	60
IX	60	52	47	41	37
X	67	61	56	51	43
XI	58	50	43	32	28
XII	53	46	40	34	26
XIII	48	41	36	29	21
XIV	42	35	30	24	19
XV	57	53	44	39	31
XVI	71	65	63	56	53
XVII	68	61	57	53	48
XVIII	53	50	44	41	35
XIX	74	70	66	61	56
XX	77	73	69	62	59
XXI	69	65	58	51	43

Din datele acestui test se observă că unii dintre compușii cercetați prezintă o activitate comparabilă cu a citostaticelor cunoscute. De asemenea, se observă că toți compușii cercetați provoacă o inhibiție mai mare decît acidul 4-clor-2-hidroxibenzoic, de la care s-a plecat în sinteză, ceea ce dovedește că activitatea citostatică este exercitată de grupările funcționale grefate pe restul moleculei acestui acid. Se observă, în același timp, că compușii care conțin gruparea *alil* manifestă o activitate sporită. Nucleul tiadiazolic are proprietăți citostatice mult mai pronunțate decît tiosemicarbazidele din care derivă.

Se poate trage concluzia că proprietățile farmacodinamice ale compușilor chimici sînt influențate atît de natura grupărilor funcționale, cît și de modul de aranjare a lor în moleculă.

2. Studiul acțiunii citostatice pe tumori animale

Rezultatele obținute în teste pe celula vegetală ne-au determinat să extindem cercetările și asupra unor tumori experimentale pe animale.

Cercetările s-au efectuat conform indicațiilor din literatură (19,20), pe șoareci A_2G și șobolani Wistar, utilizînd tumorile trecute în tabelul V. Substanțele au fost administrate intraperitoneal în suspensie de metilceluloză 1%, care este inactivă față de țesutul animal (21). Administrarea s-a făcut sub formă de injecții în concentrații de 400, 200 și 40 mg/kilocorp, în a șaptea zi de la transplantare pentru ascite și în a patrusprezecea zi pentru tumori.

Loturile au cuprins cîte 26 de animale cu tumori tumorizate, netratate, drept martor. Rezultatele sînt consemnate în tabelul V care cuprin-

Tabelul V

Inhibiția la % asupra tumorilor animale

Proba	Ascita Ehrlich			Ascita Oya			Tumoare Walker 256			Tumoare Jensen			Tumoare Guerin			Sarcom 180 Crocker		
	mg/kilocorp																	
	400	200	40	400	200	40	400	200	40	400	200	40	400	200	40	400	200	40
I	37	30	21	34	25	18	31	23	16	30	21	15	30	21	13	32	23	18
II	43	35	28	40	32	25	40	31	22	37	31	23	35	29	21	33	27	20
III	45	40	34	42	35	30	39	31	27	35	30	25	34	27	20	35	30	26
IV	41	31	23	37	28	20	35	25	19	33	21	16	32	20	16	33	25	20
V	47	41	33	43	36	30	40	32	25	38	31	25	35	30	21	37	30	23
VI	44	33	26	40	33	28	38	31	25	35	28	22	32	25	20	34	30	26
VII	35	29	19	31	24	16	27	20	14	25	20	15	23	17	13	26	20	17
VIII	54	49	44	52	45	41	50	43	36	45	40	33	43	37	31	44	36	33
IX	46	39	30	45	35	28	43	33	28	40	31	25	37	26	20	40	32	25
X	49	41	32	47	20	25	44	35	29	40	33	26	35	27	23	36	30	25
XI	42	35	29	38	30	21	37	28	20	37	25	19	28	20	16	30	22	18
XII	37	28	20	32	25	17	30	23	15	24	19	12	30	16	10	22	19	12
XIII	31	24	17	15	19	21	21	16	10	17	12	6	15	10	0	17	10	8
XIV	29	20	15	21	13	9	19	21	5	15	8	0	10	0	0	14	10	5
XV	39	30	21	35	30	20	32	27	19	30	25	16	30	23	15	31	25	22
XVI	50	43	38	41	33	45	40	31	42	36	29	40	33	26	42	35	30	27
XVII	47	41	32	45	39	29	42	35	26	40	31	25	35	27	21	39	30	23
XVIII	46	40	35	42	31	24	36	30	21	31	25	20	25	19	14	26	20	15
XIX	51	44	40	50	43	38	46	39	33	42	35	30	41	32	26	43	35	29
XX	52	46	42	50	45	45	47	47	45	45	39	32	43	35	30	45	38	33
XXI	48	41	35	45	38	31	40	32	28	37	31	25	33	26	21	38	29	24

de inhibiția creșterii tumorii la % calculată după metodele din literatura de specialitate (22—25).

Rezultatele sînt în concordanță cu cele obținute pe *Lipidium sativum*. Se constată că cel mai activ este compusul VIII, care conține radicalul *alil* alături de nucleul triazolic. Probabil că existența în moleculă a unei conjugări continue între electronii II ai radicalului *alil* și cei ai nucleului triazolic, favorizează acțiunea citostatică. De asemenea, se observă o accentuare a puterii de inhibare la derivații de tiadiazol și triazol față de tiosemicarbazidele din care provin.

BIBLIOGRAFIE

1. CIUGUREANU C., IORGA T., IORGA I. — Farmacia (în curs de apariție).
2. CIUGUREANU C., IORGA T., IORGA I. — Farmacia (în curs de apariție).
3. CLARKSON R., LANDQUIST J.K. — *J. chem. Soc.*, 1967, 24, 2 700.
4. IORGA T., CIUGUREANU C., IORGA I. — *Farmacia (Buc.)*, 1968, 28, 2.
5. ELDERFIELD R. C., LIAO T.K. — *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4 996.
6. ALEXEEVA L.V., PUȘKAREVA V., DIULDINA S.N. — *J. Obșcei Chim.*, 1963, 33 ,3 145.
7. CIUGUREANU C., SUNEL V., BUDEANU C., DĂNEȚ D., DĂNEȚ R. — *Rev. roum. Chim.*, 1979, 30, 11, 1 073.
8. CIUGUREANU C., IORGA T., CIUGUREANU M. — *Bul. Inst. Politeh. Iași*, II, chim, 1979, *XXV*, 1—2, 95.
9. BUDEANU C., IORGA T., CIUGUREANU C., IORGA I. — *Rev. roum. Chim.*, 1979, 30, 7, 633.
10. BUDEANU C., IORGA T., CIUGUREANU C., IORGA I. — *Rev. roum. Chim.*, 1979, 30, 12.
11. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU M., RETEZEANU M., OȚELEANU R. — *Acta Botanica Horti. Bucurescens*, 1963, 3, 1, 365.
12. CONSTANTINESCU D. GR., RETEZEANU M., OȚELEANU R., CONSTANTINESCU M. — *C.R. Acta Sci. (Paris)*, 1962, *10*, 255, 1 357.
13. DEYSSON G. — La pharmacologie cellulaire : ces butset ces méthodes, Extr, des *Actualités pharmacol.*, 1965. 61—90.
14. DEYSSON G. — *Rev. Cytol. Biol. vég.*, 1952, 13, 153.
15. DEYSSON G. — *Bull. Soc. Botanique franç.*, 1970, 95.
16. PAGET G.E., WALPOLE A.L. — *Nature (Paris)*, 1958, 182, 1 320.
17. WHALEY W., MALLENHAUER H. — *J. cell. Biol.*, 1963, 17, 216.
18. GAGIU F., NISTOR C. și colab. — *Ann. pharm. franç.*, 1973, 31, 5, 363.
19. COJOCARU Z., NISTOR C., — *Farmaco Ed. prat.*, 1973, *28*, 9, 691.
20. GAGIU F. — *Farmacia (Buc.)*, 1969, *17*, 3, 169.
21. LARIONOV L. P. — Chimioterapia tumorilor maligne, Ed. medicală, București, 1963.
23. COSTĂCHEL O. — Oncologie generală. Ed. medicală, București, 1961.
24. ABOTT B. J. și colab. — *Cancer Res. (suppl.)*, 1966, *261*, 9, (2), 1 131.
25. TRUHANT R., DEYSSON G. — *Bull. Ass. franç. Cancer*, 1957, 44, 221.

Articol intrat în redacție la 27.I.1981

Indicele de clasificare : 615.771.7—092.22

SUMMARY

C. *Ciugureanu, T. Iorga, D. Gr. Constantinescu, C. Nistor, Felicia Ștefănescu, I. Iorga* — STUDY OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOME NEW THIOSEMICARBAZIDES AND THEIR DERIVATIVES WITH TRIAZOL AND THIADIAZOL NUCLEUS. IV. TESTING OF CYTOSTATIC ACTIVITY

The cytostatic activity of some new thiosemicarbazides and their triazol and thiadiazol derivattives was tested after previqus determination of their toxi-

city, antifungic and antimicrobial activity. Plant cells in mitotic division were used and the tests were carried out in animal tumourrs. In order to check the reliability of the method of the method a number of substances known to have a good cytostatic activity were tested under similar conditions.

Correlations between the structure and biological activity are discussed on the basis of the results obtained.

РЕЗЮМЕ

К. Чугуряну, Т. Йорга, Д. Гр. Константинеску, К. Нистор, Феличия Итефэнеску, И. Йорга — ИЗУЧЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НОВЫХ ТИОПОЛУКАРБАЗИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ С ТРИАЗОЛИЧЕСКИМ И ТРИАДИАЗОЛИЧЕСКИМ ЯДРОМ. IV. ТЕСТИРОВАНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Были тестированы, с точки зрения цитостатической деятельности новых тиополукарбазиды и их производные триазола и тиадиазола, на которых предварительно была тестирована токсичность, антифунгицидное и противомикробное воздействие. Применялся тест на вегетативной клетке при митотическом делении и исследования проводились на опухолях животных. Для проверки правильности метода, в таких же условиях, тестировался ряд веществ, известных с точки зрения обладания цитостатическим воздействием.

Полученные результаты позволяют сделать ряд соображений о связи структура-биологическая деятельность.

Contribuţii la determinarea analitică a prenilaminei. Noi metode chimice de dozare (gravimetrice, acido-bazice, redoxometrice) (Nota II)

Crina-Maria Popa, Gh. Morait

Laboratorul de chimie analitică, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *Reacţiile de precipitare ale prenilaminei cu heteropoliacizii (dodecawolframosilicat de tetrahidrogen, dodecawolframofosfat (V) de trihidrogen, dodecamolibdosilicat de tetrahidrogen, dodecamolibdofosfat (V) de trihidrogen) au fost utilizate la stabilirea de metode de dozare gravimetrică prin tehnici rapide, metode de dozare acido-bazice în mediu apos şi neapos, utilizînd indicatorul roşu de Congo.*

S-a stabilit de asemenea o metodă de dozare cerimetrică prin diferenţă a lactatului de prenilamină.

Metodele au fost aplicate atît la determinarea prenilaminei substanţă, cît şi din forme farmaceutice (drajeuri şi capsule).

Precipitare

Prenylaminum

În continuarea cercetărilor noastre (1), am căutat să utilizăm reacţiile prenilaminei cu heteropoliacizii (dodecawolframosilicat de tetrahidrogen, dodecawolframofosfat (V) de trihidrogen, dodecamolibdosilicat de tetrahidrogen, dodecamolibdofosfat (V) de trihidrogen) pentru instituirea de noi metode de analiză cantitativă : gravimetrice, acido-bazice în mediu apos şi anhidru şi cerimetrice. Pentru aceasta am folosit rezultatele obţinute în studiul fizico-chimic al caracterelor analitice ale prenilaminei şi produşilor săi de reacţie cu reactivii menţionaţi.

DOZAREA GRAVIMETRICĂ

Reacţiile de precipitare ale prenilaminei cu heteropoliacizii, conducînd la compuşi caracterizaţi prin solubilitatea redusă în apă şi masă moleculară mare, s-au folosit în determinări gravimetrice, atît pentru substanţele ca atare, cît şi din forme farmaceutice.

S-a utilizat metoda gravimetrică rapidă, precipitatele obţinute fiind aduse la greutate constantă după separare şi purificare din mediile de formare, prin uscare în condiţiile indicate de analizele termice efectuate.

Reactivii necesari :
— soluție apoasă de heteropoliacid 3% ;
— acid clorhidric — soluție 2 n ;
— metanol ;
— soluție saturată de precipitat.

Tehnica metodei

Se cîntărește la balanța analitică o probă de aproximativ 0,1 g prenilamină ; se dizolvă într-un pahar Berzelius în cca 10 ml metanol și se precipită la temperatura camerei cu soluția de heteropoliacid adăugată în porțiuni mici sub continuă agitare, după care se adaugă 25 ml acid clorhidric. Se lasă o jumătate de oră în repaus și apoi se separă printr-un creuzet filtrant G_4. Se spală cu o soluție saturată de precipitat pînă cînd apele de spălare nu mai dau reacția pentru anionul clorură. Uscarea se face utilizînd datele furnizate de analiza termică (tabelul I).

Tabelul I

Temperaturile de prelucrare ale precipitatelor și factorii gravimetrici calculați

Nr. crt.	Formula precipitatului	Temperatura de prelucrare	Factorul gravimetric
1.	$[C_{24}H_{27}NH]_4\ SiW_{12}O_{40}\cdot 2H_2O$	90° C	0,3965
2.	$[C_{24}H_{27}NH]_3\ PW_{12}O_{40}\cdot 2H_2O$	120°C	0,3223
3.	$[C_{24}H_{27}NH]_4\ SiMo_{12}O_{40}\cdot 2H_2O$	120°C	0,5281
4.	$[C_{24}H_{27}NH]_3\ PMo_{12}O_{40}\cdot 2H_2O$	120°C	0,4416

Calculul se face ținînd seama că la o moleculă de precipitat corespund patru molecule de prenilamină (în cazul silicowolframatului de prenilamină și silicomolibdatului de prenilamină) și respectiv trei molecule (în cazul fosfowolframatului de prenilamină și fosfomolibdatului de prenilamină), utilizînd factorii gravimetrici calculați.

Rezultatele obținute la determinări, prelucrate statistic (tabelul II), arată că metodele instituite de noi sînt exacte, reproductibile, permițînd determinarea unor cantități mici de substanță. Sînt de asemenea aplicabile la determinarea prenilaminei din forme farmaceutice, cu condiția să nu existe în prezență substanțe capabile să precipite cu reactivii.

DOZAREA VOLUMETRICĂ PRIN REACȚII ACIDO-BAZICE CU HETEROPOLIACIZII

Pornind de la cercetările lui Graf și Fiedler (2, 3, 4), care au realizat titrarea directă a sărurilor de alcaloizi în soluție apoasă cu acid silicowolframic 0,05 n și avînd în vedere funcția bazică a prenilaminei, s-au instituit noi metode de dozare acido-bazice în soluții apoase și neapoase folosind ca reactivi titranți acidul silicowolframic și acidul fosfowolframic, iar ca indicator roșul de Congo.

Funcționalitatea indicatorului se bazează pe capacitatea acidului silicowolframic de a forma precipitate, atît cu substanța de dozat, cît și cu indicatorul, la începutul titrării fiind absorbit pe suprafața preci-

pitatului de silicowolframat de prenilamină ionul protonat al prenilaminei și rămînînd în soluție indicatorul. Pe măsură ce se consumă prenilamina prin precipitare, aceasta se desoarbe de pe suprafața precipitatului, iar la punctul de echivalență, la un mic exces de reactiv, se absord ionii silicowolframat, care coprecipită cu ionul protonat al indicatorului, formînd un precipitat colorat în albastru și producînd totodată virajul culorii.

In același timp, roșul de Congo, prin funcțiile bazice din moleculă și grupările azo, funcționînd și ca indicator acido-bazic, își modifică și structura moleculară, determinată în apariția culorii.

DOZAREA ÎN MEDIU APOS AL PRENILAMINEI

Reactivii necesari :

— acid silicowolframic — soluție 0,05 n, preparată prin cîntărirea a circa 4 g substanță și dizolvarea în 100 ml apă distilată. Soluția se titrează pe carbonat de sodiu, folosind ca indicator roșul de metil ;

— acid fosfowolframic — soluție 0,05 n, preparată prin cîntărirea a circa 5 g substanță și dizolvarea în 100 ml apă distilată. Soluția se titrează pe papaverină clorhidrică, folosind ca indicator roșul de Congo (viraj de la roșu la verde — măsliniu) ;

— roșu de Congo — soluție apoasă 0,2%.

Tehnica de lucru

Se cîntăresc la balanța analitică probe de 0,04—0,08 g prenilamină și se dizolvă în circa 50 ml apă distilată la cald. După răcire se adaugă patru picături de indicator și se titrează cu soluția de heteropoliacid (se folosește microbiureta) adusă în porțiuni mici și sub continuă agitare, iar în apropierea punctului de echivalență, picătură cu picătură, pînă la primul viraj în albastru-cenușiu al indicatorului.

Calculul se face ținîntd seama că :

— 1 ml heteropoliacid 0,05 n . . . . . 0,020978 g prenilamină.

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic, iar datele prelucrăriii statistice sint cuprinse în tabelul III.

Tabelul II

Datele prelucrării statistice a rezultatelor obținute la dozarea gravimetrică a prenilaminei

Nr. crt.	Precipitatul obținut	n	N	t	t	s	s_M	A
1	Silicowolframat de prenilamină	10	99,90	0,95	2,262	0,083	0,026	99,90±0,058
2	Fosfowolframat de prenilamină	10	99,95	0,95	2,262	0,078	0,024	99,95±0,054
3	Silicomolibdat de prenilamină	10	99,91	0,95	2,262	0,070	0,022	99,92±0,05
4	Fosfomolibdat de prenilamină	10	99,86	0,95	2,262	0,11	0,035	99,86±0,08

Intrucît titrările în fază heterogenă sînt susceptibile de unele erori, dacă nu se respectă întocmai condiţiile de lucru şi, în plus, deoarece tehnica cere ca reactivul să fie adus în porţiuni mici, sub agitare continuă, pentru a produce desorbţia cantitativă a ionului protonat al prenilaminei, am căutat să folosim avantajele oferite de solvenţii neapoşi în titrările curente.

Am avut în vedere efectele solvenţilor, atît asupra substanţei care se dozează, cît şi asupra indicatorului : prin efectul prototropic se nivelează una din funcţiiile combinaţiei de tip sare şi în acelaşi timp se denivelează funcţia antagonistă ; prin efectul de solubilizare se asigură menţinerea sistemului monofazic tot timpul titrării, avînd loc un viraj net al indicatorului.

In metoda instituită, funcţionalitatea indicatorului roşu de Congo are la bază o reacţie competitivă acido-bazică dintre aceasta şi substaţa care se dozează pentru heteropoliacid, virajul fiind de la roşu la albastru.

Ca solvent am utilizat metileticetona, solvent neutru, care acţionează în principal prin lărgirea scării de pH, asigurînd în acelaşi timp solubilizarea reactanţilor şi a produşilor de reacţie.

Reactivii necesari :

— acid silicowolframic — soluţie 0,01 n în metiletilcetonă, preparată prin cîntărirea a circa 0,80 g substanţă şi dizolvată în metiletilcetonă. Titrarea soluţiei se face pe o soluţie de metoxid de sodiu 0,01 n în prezenţa albastrului de timol.

— roşu de Congo — soluţie 0.2% în alcool,

— metiletilcetonă.

Tehnica de lucru

Se cîntăresc la balanţa analitică probe de 0,06—0.08 g prenilamină, se dizolvă în circa 20 ml metiletilcetonă, se adaugă 3—4 picături indicator şi se titrează cu soluţia de acid silicowolframic pînă la virajul net de la roşu la albastru.

Calculul se face ţinînd seama că :

1 ml acid silicowolframic 0,01 n . . . .0,0041956 g prenilamină.

Rezultatele obţinute, prelucrate statistic sînt cuprinse în tabelul III.

Tabelul III

Datele prelucrării statistice a rezultatelor obţinute la dozarea volumetrică a prenilaminei prin reacţia acido-bazică cu heteropoliacizii

Nr. crt.	Reactivul folosit	Mediul	n	M		t	s	s_M	A
1	Acid silicowolframic	apă	10	100,07	0,95	2,262	0,134	0,042	100,07±0,09
2	Acid fosfowolframic	apă	10^{-1}	100,04	0,95	2,262	0,187	0,06	100,04±0,18
3	Acid silicowolframic	metil-etil-cetona	10	99,92	0,95	2,262	0,066	0,02	99,92±0,05

Pornind de la capacitatea lactatului de prenilamină de a forma cu o soluție de sulfat de ceriu o combinație greu solubilă, microcristalină, reacția de precipitare fiind cantitativă, s-a instituit o metodă de dozare cerimetrică prin diferență. Substanța se tratează cu o soluție de sulfat ceric în exces ; după izolarea precipitatului excesul de sulfat ceric se retitrează cu o soluție de sare Mohr. Punctul de echivalență este pus în evidență cu o soluție de orto-fenantrolină feroasă (feroină), al cărui viraj se produce de la verde, prin albastru deschis, la roșu.

Reactivii necesari :

— sulfat ceric — soluție 0,1 n preparată prin dizolvarea a 41 g Ce $(SO_4)_2$ în 500 ml soluție acid sulfuric 2 n. Dacă rămîne un reziduu, se filtrează, apoi se completează la 1 000 ml cu apă distilată. Soluția se titrează pe sare Mohr ;

— sare Mohr — soluție 0,1 n preparată prin dizolvarea a 39,2 g sare Mohr în 2000 ml apă distilată ; se adaugă 20 ml acid sulfuric 2 n și se completează cu apă distilată la 1 000 ml. Soluția se titrează cu o soluție de sulfat ceric în prezența feroninei ;

— metanol ;

— acid sulfuric — soluție 2 n,

— orto-fenantrolină feroasă (feroină) — soluție apoasă : 0,539 g orto-fenantrolină se tratează cu 1,59 ml acid clorhidric 10% și se amestecă cu o soluție de sulfat feros (0,3475 g sulfat feros dizolvat în 50 ml apă distilată).

Tehnica de lucru

Se cîntărește la balanța analitică o probă de lactat de prenilamină de 0,35—0,40 g, se dizolvă într-un balon cotat de 100 ml în 2,5 ml metanol. Se adaugă 50 ml soluție sulfat ceric în porțiuni mici, agitînd continuu. Se completează la semn cu apă distilată, se lasă în repaus 1/2 oră, agitîndu-se. Se separă precipitatul prin filtru cantitativ uscat, se îndepărtează primii 5—10 ml și se măsoară în pahare Erlenmayer volume cuprinse între 25—35 ml. Se adaugă la fiecare probă cîte 50 ml acid sulfuric și 4—5 picături indicator. Se titrează cu soluția de sare Mohr pînă la virajul indicatorului (v ml).

In paralel se execută o probă martor, măsurînd 50 ml soluție Ce $(SO_4)_2$ într-un balon cotat de 100 ml ; se adaugă 2,5 ml metanol și se completează cu apă la semn. Se iau în lucru volume egale cu cele de la determinarea probei. Se dozează sulfatul de ceriu după aceeași tehnică (v_1 ml).

Pentru *calcul* se face diferența (v_1—v), raportată la volumul balonului cotat și se ține seama că :

1 ml $Ce(SO_4)_2$ 0,1 n . . . . . .0,020978 g lactat de prenilamină.

Tabelul IV cuprinde rezultatele obținute la determinări prelucrate statistic.

Dozarea prenilaminei din forme farmaceutice (capsule și drajeuri).

Metodele stabilite de noi (acido-bazică în mediu neapos și cerimetrică) le-am utilizat și la determinarea prenilaminei din drajeuri și capsule.

Pentru aceasta după îndepărtarea stratului de drajefiere se ia o probă de pulbere, care să corespundă la 0,04—0,06 g substanță activă

și se extrage cu metanol. Se filtrează printr-un filtru cantitativ uscat, operația de extracție repetîndu-se de trei ori. Se evaporă alcoolul și apoi reziduul servește la dozarea după tehnicile descrise la determinarea substanței.

Rezultatele obținute sînt înscrise în tabelele V, VI și VII.

Tabelul IV

Rezultatele obținute la determinarea cerimetrică a prenilaminei

Nr. crt.	Substanța determinată	n	m	t	s	s_M	A
1	Prenilamină	10	99,93	0,95	2,262	0,06	0,019	99,93±0,043

Tabelul V

Rezultatele obținute la dozarea prenilaminei prin drajeurile de agozol cu acid silicowolframic 0,05 n

Nr. crt.	Pulbere de drajeuri luată în analiză (g)	Substanța activă corespunzătoare	Găsit la dozare		Eroarea față de medie
			g	%	
1	0,5711	0,05462	0,05462	100,00	+0,05
2	0,5072	0,04851	0,04845	99,89	−0,06
3	0,4301	0,04113	0,04108	99,95	0,00
4	0,4984	0,04766	0,04769	100,04	+0,09
5	0,6081	0,05816	0,05820	100,06	+0,11
6	0,5216	0,04988	0,04982	99,87	−0,08
7	0,6145	0,05877	0,05872	99,91	−0,04
8	0,4968	0,04751	0,04743	99,85	−0,10
9	0,5387	0,5152	0,05148	99,96	+0,01
10	0,4483	0,04287	0,04288	100,02	+0,07
				99,95	

Tabelul VI

Rezultatele obținute la dozarea prenilaminei din capsulele de agozol cu acid silicowolframic 0,05 n

Nr. crt.	Pulbere de capsule luată în analiză (g)	Substanță activă corespunzătoare	Găsit la dozare		Eroarea față de medie
			g	%	
1	0,2079	0,07395	0,07386	99,87	−0,09
2	0,2012	0,07157	0,07154	99,95	−0,01
3	0,2424	0,08622	0,08608	99,83	−0,13
4	0,1977	0,07032	0,07036	100,05	+0,09
5	0,2185	0,07772	0,07772	100,00	+0,04
6	0,2334	0,08302	0,08300	99,97	+0,01
7	0,2286	0,08131	0,08123	99,90	−0,06
8	0,2019	0,07182	0,07189	100,09	+0,13
9	0,2516	0,08950	0,08961	100,12	+0,16
10	0,2441	0,08683	0,08675	99,90	−0,06
				99,96	

Tabelul VII

Rezultatele obținute la determinarea cerimetrică a prenilaminei din capsulele de agozol

Nr. crt.	Pulbere din capsule luată în analiză (g)	Substanța activă corespunzătoare	Găsit la dozare		Eroarea față de medie
			g	%	
1	0,1488	0,05293	0,05289	99,92	0,00
2	0,1587	0,05645	0,5637	99,85	−0,07
3	0,1686	0,05997	0,5999	100,03	+0,11
4	0,1786	0,06353	0,06350	99,95	+0,03
5	0,1885	0,06705	0,06698	99,89	−0,03
6	0,1984	0,07057	0,07050	99,90	−0,02
				99,92	

CONCLUZII

—S-au instituit 4 noi metode de dozare gravimetrică a prenilaminei, folosindu-se capacitatea acesteia de a forma compuși foarte greu solubil cu reactivii : dodecawolframosilicat de tetrahidrogen, dodecawolframofosfat (V) de trihidrogen, dodecamolibdosilicat de tetrahidrogen, dodecamolibdofosfat (V) de trihidrogen.

Rezultatele obținute la determinări, prelucrate statistic, arată că metodele stabilite sînt exacte, reproductibile permițînd determinarea unor cantități mici de substanță. Totodată, prin instituirea acestor metode am putut verifica sub aspect cantitativ reacțiile de precipitare ale prenilaminei cu heteropoliacizii menționați.

— S-au stabilit trei noi metode de dozare acido-bazice pentru prenilamină, folosind ca reactiv de titrare heteropoliacizii : două în mediu apos și una în mediu neapos.

In metoda acido-bazică în mediu neapos virajul indicatorului este foarte net, tehnica de dozare mult mai simplă, exactitatea și reproductibilitatea fiind mărite.

S-a stabilit o metodă cerimetrică prin diferență de dozare a prenilaminei. Rezultatele sînt exacte și reproductibile.

— Metoda acido-bazică în mediu neapos și metoda cerimetrică au fost aplicate cu bune rezultate și la dozarea prenilaminei din forme farmaceutice (drajeuri și capsule).

BIBLIOGRAFIE

1. MORAIT GH., POPA CRINA — *Farmacia (Buc.)*, 1981 129, 3.
2. GRAF E., FIEDLER E. — *Naturwissenschaften*, 1952, *39*, 556.
3. GRAF E., FIEDLER E. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1953, 3, 489.
4. GRAF E., FIEDLER E. — *Arch. Pharm.*, 1953, 286, 401.

Articol intrat în redacție la 3.XI.1981.

Indicele de clasificare · 615.717—014.2:545.3

SUMMARY

Crina Popa, Gh. Morait — CONTRIBUTIONS TO THE ANALYTICAL DETERMINATION OF PRENYLAMINE. NEW CHEMICAL DETERMINATION METHODS (GRAVIMETRY, ACID-BASE, REDOXOMETRY) Note II

Prenylamine precipitation reactions with heteropolyacids (tetrahydrogen dodecawolframsilicate, trihydrogen dodecawolfram phosphate (V), tetrahydrogen

dodecamolybdosilicate, trihydrogen dodecamolybdophosphate (V)) were used for establishing gravimetric determination methods by rapid techniques, acid-base methods in aqueous and non-aqueous medium, using. Congo red as indicator.

A cerimetric method of determination based on prenylamine lactate difference, was ekewise established.

The methods were applied for determination of prenylamine substance and in pharmaceutical forms (pills and capsules).

РЕЗЮМЕ

Крина Попа, Г. Мораит — ВКЛАД В АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕНИЛАМИНА. НОВЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДОЗИРОВАНИЯ (ГРАВИМЕТРИЧЕСКИЕ, КСИЛОТНО-ЩЕЛОЧНЫЕ, РЕДОКСОМЕТРИЧЕСКИЕ) ПРИМ. II.

Реакции осаждения прениламина с гетерополикислотами (додекавольфрамосиликат с тетраводородом, додекавольфрамофосват (V) триводорода, додекамолибдосиликат тетраводорода, додекамолибдофосфат (V) триводорода) были использованы для установления методов гравиметрического дозирования быстрыми приемами, методов кислотно-щелочного дозирования в водной и обезвоженной среде, используя красный показатель Конго.

Был установлен также метод цериметрического дозирования посредством разницы лактата прениламина.

Методы были использованы как для определения прениламина как вещества, так и фармацевтических формах (таблетки и капсюли).

Noi preparate polivitaminate lichide pentru uz pediatric *

Adriana Popovici, I. Ristea, Maria Rogoşcă, B. Tőkes, I. Papp, Cy. Dudutz, Gabriela Suciu, Veronica Lungu, M. Olariu

Facultatea de farmacie, Tîrgu-Mureş

REZUMAT *În vederea diversificării preparatelor polivitaminate pentru uz pediatric, s-au realizat, pe baza unor studii complexe : 2 siropuri conţinînd un număr diferit de vitamine hidrosolubile (stabile 2 ani, cu o supradozare de 20%) ; un sirop polivitaminat conţinînd 9 vitamine şi săruri de calciu ; 2 soluţii concentrate vitaminate administrabile în picături (stabile 1,5 ani). Sînt menţionate rezultatele testărilor accelerate efectuate, metodologia de control al vitaminelor, adaptată fiecărui preparat ca şi rezultatele studiului interacţiunilor între vitamine şi substanţe auxiliare, în corelaţie cu buna biodisponibilitate a vitaminelor din preparatele testate.*

Vitamine
Siropuri
Copil

În arsenalul terapeutic pediatric se resimte lipsa unor forme diversificate ale preparatelor vitaminizate lichide care să ofere posibilitatea aplicării unei posologii diferenţiate, după vîrstă, diagnostic cît şi pentru evitarea dificultăţilor ivite la administrarea formelor farmaceutice solide. In vederea lărgirii gamei de preparate lichide polivitaminate, ne-am orientat cercetările în ultimii ani în direcţia realizării unor preparate lichide, acceptate cu predilecţie de copii : siropuri şi soluţii concentrate administrabile în picături pentru sugari, cărora li s-au studiat : tehnologia de obţinere, stabilitatea fizică şi chimică, biodisponibilitatea, interacţiunile dintre vitaminele asociate cu diferite substanţe auxiliare, şi conservabilitatea (1, 4, 5).

Din testele accelerate de urmărire a stabilităţii siropurilor polivitaminate, s-a stabilit gradul de descompunere a vitaminelor hidrosolubile, calculîndu-se concentraţia remanentă (C_t) şi constantele vitezei de reacţie (k_t) la diferite temperaturi (30—40—50—60°C) pentru vitaminele studiate (fig. 1), care se descompun conform unei reacţii cinetice de ordinul I (2, 3, 8). S-a obţinut prin calcul, valoarea medie a energiei de activare, limita de valabilitate şi excedentul necesar din fiecare vitamină

* Lucrare comunicată la al VII-lea Congres naţional de farmacie, oct. 1979, Bucureşti.

pentru o păstrare de 1—2 ani (10—30%) la temperatura obișnuită. Paralel, s-au estimat scăderile în timp ale conținutului în vitamine după metoda clasică de stocare (2 ani), obținîndu-se rezultate concordante.

Metodologia de control a vitaminelor studiate a fost adaptată fiecărei forme farmaceutice în parte, ținînd cont de structura diferită și

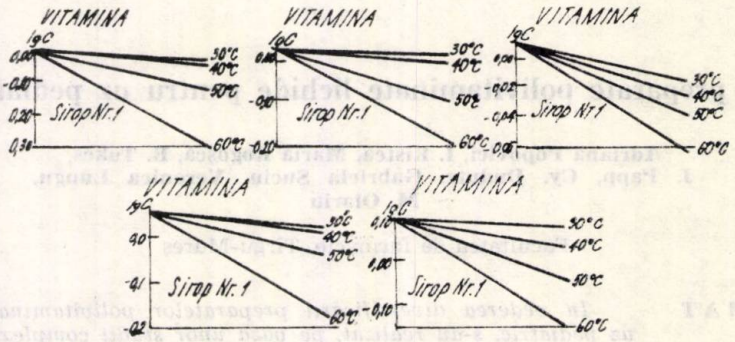


Fig. 1. — Termodegradarea vitaminelor hidrosolubile din siropuri

Tabelul I

a) Interacțiuni între vitamine

Sistem binar	pH	Raport molar	Constanta de formare k_1
Tiamină : Riboflavină	6—8,25	1 :1	1.10^4
		1 ;2	—
Tiamină : Piridoxină	4—7	1 :1	$8,4.10^6$
Tiamină : Acid ascorbic	4,75—6,74	1 :1	$2,3.10^8$
Tiamină : Nicotinamidă	6—8,75	1 :1	$4,5.10^2$
Riboflavină : Piridoxină	6—8,75	1 :1	$1,77.10^4$
Riboflavină : Nicotinamidă	5,75—8,50	1 :1	1.10^3
		1 :2	—
Piridoxină : Acid ascorbic	4—5,50	1 :1	$8,15.10^7$
		1 :2	
Piridoxină : Nicotinamidă	6—8,25	1 :1	$2,81.10^3$
Acid ascorbic : Riboflavină	—	1 :2	—
Acid ascorbic : Nicotinamidă	—	1 :1	—

b) Interacțiuni între vitamine și substanțe auxiliare

Sistem binar	pH	Raport molar	Constanta de formare k_1
Tiamină : Sorbitol	4—5,25	1 :1	1.10^5
Tiamină : Glucoză	3,30—6,25	1 :1	$1,86.10^5$
Tiamină : Cisteină	6,60—8,50	1 :1	$2,4.10^3$
Piridoxină : Nipagin	—	2 :3	—
Piridoxină : Nipasol	—	2 :3	—
Acid ascorbic : Nipagin	—	1 :1	—
Acid ascorbic : EDTA—Na	3,50—7,75	1 :1	$1,82.10^{10}$
Tiamină : EDTA—Na	5,50—8,25	1 :1	$7,94.10^4$
Nipagin : PEG 400	—	3 :4	—
Nipagin : Tween 80	—	1 :2	—

concentrația variabilă, cît și de posibilele interacțiuni cu substanțele auxiliare, urmărindu-se prin metoda spectrofotometrică modificarea conținutului în vitamina A și B_6, fluorometric, vitamina B_1, prin metoda polarografică vitaminele B_2 și PP, iodatometric vitamina C.

Interacțiunile fizico-chimice dintre componente au fost investigate prin determinări potențiometrice, conductometrice, spectrografice în I.R., polarografice și interferometrice.

În tabelul I sînt menționați complecșii moleculari formați, raportul molar de combinare și valoarea constantelor de formare.

Se constată o valoare mică a constantei de formare ceea ce nu va afecta biodisponibilitatea. Interacțiunea dintre conservanții utilizați și unele substanțe tensioactive ca oleatul de sorbimacrogol 300 a fost evidențiată prin metoda difuziei luminii laser (fig. 2 și fig. 3). Se constată că 0,45% polisorbat 80 necesită un supliment de 0,80‰ nipagin și p, 15‰ nipasol, pentru obținerea concentrației minime eficace conservante (CME). Aceasta, în absența polisorbatului 80, a fost de 1,12‰ pentru nipagin și 0,193‰ pentru nipasol (1).

Interacțiunile semnalate nu influențează semnificativ nici constantele vitezei de transfer k (h^{-1}) prin membrană, ceea ce denotă o foarte bună difuzibilitate, mediată și de prezența substanțelor auxiliare incluse (glucoză, sorbitor, zaharoză). Unele tenside, ca oleatul de sorbimacrogol 300 în concentrație sub 1% produce o diminuare a difuzibilității tiaminei comparativ cu martorul (4).

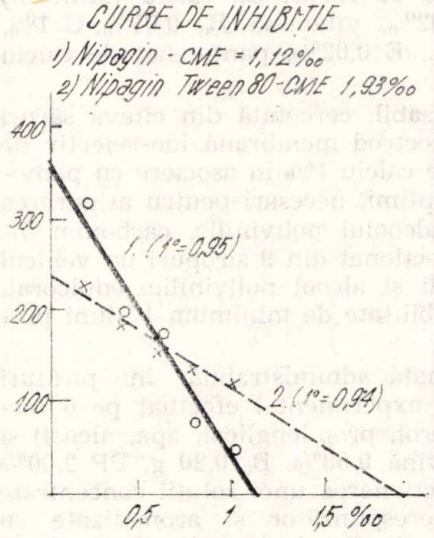


Fig. 2

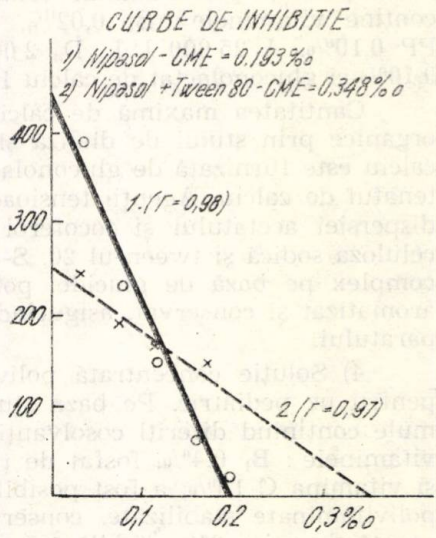


Fig. 3

Biodisponibilitatea preparatelor lichide polivitaminate este foarte bună, cum reiese din urmărirea dinamicii ascorburiei pe un lot de copii testați clinic timp de 10 zile (tabelul II).

Pe baza acestor rezultate, s-au selecționat, urmărindu-se un număr mare de preparate, următoarele forme farmaceutice lichide :

1) Sirop polivitaminat (Polivit) care conține vitaminele : B_1 0,02%, B_2, 0,02%, B_6 0,01%, C 1% și PP 0,1% în vechiul complex stabilizat și conservat pe bază de glucide, aromatizat cu un amestec de tinctură de

portocale și ulei volatil de portocale 2%, stabil 12 luni. Produsul se prepară în laboratorul de microproducție al Oficiului farmaceutic din Tîrgu Mureș, din martie 1978 fiind destinat uzului pediatric, cît și pentru adulți.

2) Sirop polivitaminat (polivit A+D_3) conține în plus față de nr. 1 vitaminele hidrosolubile : A 25 000 U.I. și D_3 200 U.I. (fiole I.M.B.) în ve-

Tabelul II

Eliminarea urinară de acid ascorbic (AA), acid dehidroascorbic (ADHA) și reductoni (R) la copii tratați cu soluție polivitaminată concentrată

Eliminarea urinară de	Valori inițiale (martor)	După zile)		
		3	7	10
AA	9,5±0,8	16,2±1,7	27,8±3,1	25,9±2,5
ADHA	7,2±0,61	9,4±0,82	14,1±1,6	12,9±1,3
R	0,6±0,04	0,5±0,05	0,7±0,05	0,7±0,04

hicul stabilizat, edulcorat și aromatizat cu concentrat de portocale 2%. Preparatul este stabil 8 luni în condiții normale de stocare.

3) Sirop polivitaminat complex și cu săruri de calciu (Multivit) conține vitaminele : B_1 0,02%, B_2 0,02%, vitamina B_6 0,01%, C 1%, PP 0,10%, A 25 000 U.I., D_3 2 000 U.I., E 0,02%, pantotenat de calciu 0,10% și gluconolactat de calciu 1%.

Cantitatea maximă de calciu ionizabil, cercetată din cîteva săruri organice prin studii de dializă și cu electrod membrană ion-selectiv de calciu este furnizată de gluconolactul de calciu 1% în asociere cu pantotenatul de calciu. Agenții tensioactivi optimi, necesari pentru asigurarea dispersiei acetatului și tocoferol sînt alcoolul polivinilic, carboximetilceluloza sodică și tween-ul 20. S-au selecționat din 9 siropuri un vehicul complex pe bază de glucide, polialcooli și alcool polivinilic, edulcorat, aromatizat și conservat, asigurînd o stabilitate de minimum 12 luni preparatului.

4) Soluție concentrată polivitaminată administrabilă în picături pentru uz pediatric. Pe baza studiului experimental efectuat pe 6 formule conținînd diferiți cosolvanți (glicerol, propilenglicol, apa, alcool) și vitaminele : B_1 0,4%, fosfat de riboflavină 0,08%, B_6 0,20 g, PP 2,00% și vitamina C 15%, a fost posibilă selecționarea unei soluții concentrate polivitaminate stabilizate, conservate corespunzător și aromatizate cu esență de caise 2%, stabilă 1,5 ani (fig. 4). Posologia indicată (2—3 ori cîte 3 picături de 2—3 ori pe zi) și forma de administrare este foarte oportună pentru sugari și nou-născuți.

5) Soluție concentrată polivitaminată, conține față de vitaminele menționate în soluția anterioară (nr. 4) și vitamina A (300 000 U.I. 1%) hidrosolubilă provenită din fiole (IMB). Cantitatea mare de soluție vitaminică de acetat de axeroftol, a impus rectificarea gustului neplăcut al soluției și asigurarea dizolvării componentelor în amestec complex de solvenți. Dintr-un studiu comparativ efectuat în prealabil în vederea selecției suportului, se constată că soluțiile apoase cu macrogoli, vehiculele hidroglicerinate sau alcoolice nu sînt satisfăcătoare pentru men-

ținerea integrității vitaminelor. Au prezentat avantajul unei stabilități corespunzătoare, amestecurile de polioli-zaharoza și apă în proporții bine determinate care asigură stabilitate de 12 luni preparatului.

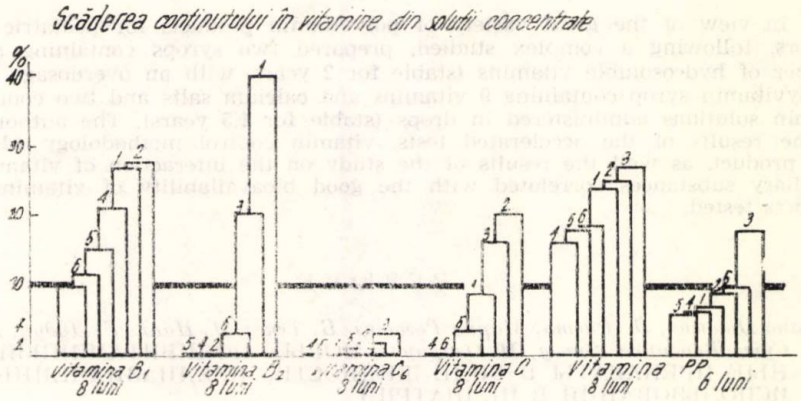


Fig. 4. — Scăderile (%) vitaminelor hidrosolubile din soluții concentrate

Dintre corectorii de gust și miros testați (esența de caise, uleiul de mentă, uleiul de anason) a dat rezultate convenabile esența de caise care acoperă mirosul și gustul, asociată cu uleiul de anason. Testînd efectul edulcorant al 2 produși (zaharoză și zaharină) s-au obținut soluții mai stabile și mai eficient edulcorate în prezența zaharozei 10%. Posologia preparatului este simplă (3—5 picături pe zi) și poate fi administrată simultan în alimentele obișnuite lichide ale sugarilor.

BIBLIOGRAFIE

1. OLARIU M., POPP I., ADRIANA POPOVICI, VERONICA LUNGU — Studiu fizico-chimic al interacțiunii dintre unii conservanți și substanțe macromoleculare, Comunicare USSM, 26.I.1978, Secția Farmacie, Tîrgu Mureș.
2. PELLETIER OMER — *Canadian J. of Pharm. Sc.*, 1973, 8,4 , 105—114.
3. PERLIA X. — *Pharm. Acta Helv.*, 1967, 42, 265.
4. POPOVICI ADRIANA, VERONICA LUNGU, I. PAPP, MARIA ROGOȘCĂ — *Farmacia*, 1978, 26, 1, 17—23.
5. POPOVICI ADRIANA, I. PAPP, MARIA ROGOȘCĂ, ANA ARON — *Farmacia*, 1978, 26, 3, 129—133.
6. SALAH A. M. — *Die Pharmazie*, 1974, 29, 7, 474—478.
7. SUROWIECKI J., Z. GOLUCKI, L. PAWELCZYK — Brevet de invenție nr. 57322, 30.IV.1969.
8. TARDIF R. — *J. Pharm. Sc.*, 1965, 34, 281.

Articol intrat în redacție la 9.V.1981.

Indicele de clasificare : 615.356—014.151—053.2

SUMMARY

Adriana Popovici, I. Ristea, Maria Rogoşcă, B. Tökés, I. Papp, Gy. Dudutz, Gabriela Suciu, Veronica Lungu, M. Olariu — NEW LIQUID POLYVITAMIN PRODUCTS FOR PEDIATRIC USE

In view of the great variety of polyvitamin products for pediatric use the authors, following a complex studied, prepared two syrops containing a varied number of hydrosoluble vitamins (stable for 2 years, with an overdosage of 20%), a polyvitamin syrop containing 9 vitamins and calcium salts and two concentrated vitamin solutions administered in drops (stable for 1.5 years). The authors report on the results of the accelerated tests, vitamin control methodology adapted to each product, as well the results of the study on the interaction of vitamins with auxilliary substances correlated with the good bioavailability of vitamins in the products tested.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович, И. Ристя, Мария Рогошкэ, Б. Тёкес, И. Папп, Г. Дудуц, Габриела Сучу, Вероника Лунгу, М. Оларию — НОВЫЕ ПОЛИВИТАМИНИЗИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ВИДЕ ЖИДКОСТИ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПЕДИАТРИИ

Для диверсификации поливитаминизированных препаратов для использования в педиатрии, на основе комплексных исследований было создано: 2 микстуры с различным числом водорастворимых витаминов (стабильных в течение 2 лет, 20-процентное свердозирование); поливитаминизированная микстура, содержащая 9 витаминов и соли кальция, 2 витаминизированных микстуры, которые применются в виде капель (стабильность 1,5 года). Указаны результаты произведенного ускоренного тестирования, методология контроля витаминов, применимая к каждому препарату, а также и результаты исследований взаимодействия между витаминами и второстепенными веществами, в корреляции с хорошим бионаличием витаминов в тестированных препаратах.

Contribuţii la analiza toxicologică a difenilhidantoinei *

Letiţia Popa, Lidia Popa, Maria Iercan

Facultatea de farmacie, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT *Difenilhidantoina este un medicament anticonvulsivant, care prezintă interes toxicologic datorită utilizării sale pe scară largă. Avîndu-se în vedere dificultăţile pe care le prezintă analiza toxicologică a difenilhidantoinei din medii biologice în administrarea asociată cu Fenobarbital, precum şi limitele metodelor din literatură, s-a studiat precizia şi aplicabilitatea metodei spectrofotometrice în UV pentru dozarea difenilhidantoinei, după oxidare la benzofenonă. Metoda permite determinarea sa în prezenţa Fenobarbitalului. S-a precizat de asemenea tehnica de extracţie convenabilă pentru lichide biologice.*

Diphenylhydantoininum
Toxicitate

Difenilhidantoina, Fenitoin (DFH) este cel mai utilizat medicament anticonvulsivant, fiind prescris singur sau asociat cu Fenobarbital (FB) în majoritatea tratamentelor antiepileptice. Tratamentele în asociere prezintă riscul unor efecte toxice, unele dintre ele consecutive modificărilor survenite în biodisponibilitate, astfel încît studierea aspectelor de analiză toxicologică prezintă un interes deosebit.

Analiza DFH din medii biologice ridică multiple dificultăţi, pe de o parte datorită interferării derivaţilor barbiturici în majoritatea metodelor aplicate — ca urmare a asemănării structurale — şi pe de altă parte datorită realizării unor concentraţii oscilante în sînge. Variaţiile individuale ale vitezei de absorbţie, ale metabolizării, precum şi eventualele intracţiuni medicamentoase creează dificultăţi în realizarea concentraţiei terapeutice optime, corespunzătoare dozei administrate, existînd riscul diminuării sau intensificării efectului terapeutic sau chiar al apariţiei unor efecte toxice (3).

Avîndu-se în vedere această comportare cinetică, precum şi dificultăţile analizei toxicologice a DFH administrată în asociere cu FB, s-au cercetat condiţiile optime pentru aplicarea unor metode accesibile de analiză cantitativă în toxicologia clinică, precum şi în studiile de biodisponibilitate.

* Comunicare prezentată la a XXV-a Sesiune a cercurilor ştiinţifice studenţeşti, I.M.F. Cluj-Napoca.

Dintre metodele de dozare al DFH și FB semnalate în literatura de specialitate (1, 2, 3, 4) s-a studiat metoda spectrofotometrică în UV, care are o sensibilitate mare, dar nu este suficient de specifică datorită imposibilității realizării unor extracții selective absolute și datorită interferării metaboliților. Pentru a se mări specificitatea metodei, unii autori (5) recomandă oxidarea, cu apă de brom sau permanganat de potasiu în mediu alcalin, a DFH la benzofenonă, condiții în care derivatul oxidat al FB nu prezintă absorbție în UV.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru aprecierea aplicabilității metodei spectrofotometrice în UV la analiza toxicologică a DFH în prezența FB după oxidare la benzofenonă, s-a efectuat în prealabil spectrul de absorbție în UV al DFH și al amestecului DFH + FB după oxidare, fiecare în concentrație de 100 μg/5 ml. Pentru oxidare, probele s-au tratat cu 16 ml hidroxid de sodiu 9n, 6 ml permanganat de potasiu 5%, iar pentru extracția benzofenonei formate, 5 ml de heptan. Amestecul s-a menținut 30 de minute pe baia de apă la 60°C, agitîndu-se din cînd în cînd. După răcire s-a separat stratul de heptan, s-a centrifugat și apoi i s-a înregistrat spectrul de absorbție în UV la un aparat UV-VIS Carl Zeiss Yena.

Pentru precizarea domeniului de concentrație între care metoda poate fi aplicată la dozarea DFH s-a stabilit curba etalon, prelucrîndu-se concentrații cuprinse între 20—100 μg/5 ml.

Studiul analitic efectuat a urmărit și stabilirea unei tehnici convenabile de extracție a GFH, care să poată fi aplicată la izolarea din medii biologice. S-au folosit patru solvenți uzuali : cloroform, dicloretan, eter etilic și toluen, extracțiile efectuîndu-se la pH 5 și 6,8. cu volume egale și duble de solvent față de faza apoasă. Dozarea DFH în faza de solvent s-a făcut prin metoda spectrofotometrică în UV, fără oxidare prealabilă (1). Calculîndu-se valoarea raportului concentrației DFH în faza de solvent/concentrația DFH în faza apoasă s-au stabilit coeficienții de repartiție corespunzători. Pentru determinarea randamentelor de extracție s-au prelucrat probe cu concentrații cuprinse între 40—500 μg/5 ml tampon fosfat la pH 5. Extracțiile s-au efectuat de două ori cu cîte 30 ml solvent. Fazele de solvent reunite s-au extras apoi cu 6 ml hidroxid de sodiu soluție n, din care s-au prelucrat 4 ml, conform tehnicii aplicate la stabilirea curbei etalon. Randamentele de extracție s-au exprimat procentual.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Spectrele de absorbție în UV a DFH după oxidare la benzofenonă și a amestecului DFH + FB sînt prezentate în fig. 1. Comparînd cele două spectre se constată că spectrul DFH după oxidare nu este influențat de prezența FB, maxima de absorție fiind la 248 nm. Prelucrîndu-se diverse concentrații de DFH s-a stabilit că metoda este aplicabilă între 2—20 μg/ml, domeniu în care legea Lambert-Beer este respectată. Curba etalon obținută este prezentată în fig. 2.

Cercetările referitoare la precizarea condițiilor optime de extracție (pH, solvent) au arătat că pH-ul slab acid (5) este favorabil extracției ; de asemenea solvenții folosiți — cu excepția toluenului — sînt convenabili extracțiilor din mediu apos, valoarea coeficienților de repartiție fiind cuprinsă între 23—30.

Randamentele de extracție realizate cu cloroform, dicloretan și eter etilic sînt prezentate în tabelul I.

Din aceste date rezultă că randamentele scad concomitent cu micșorarea concentrației. La concentrații inferioare (cuprinse între 8—20 μg/

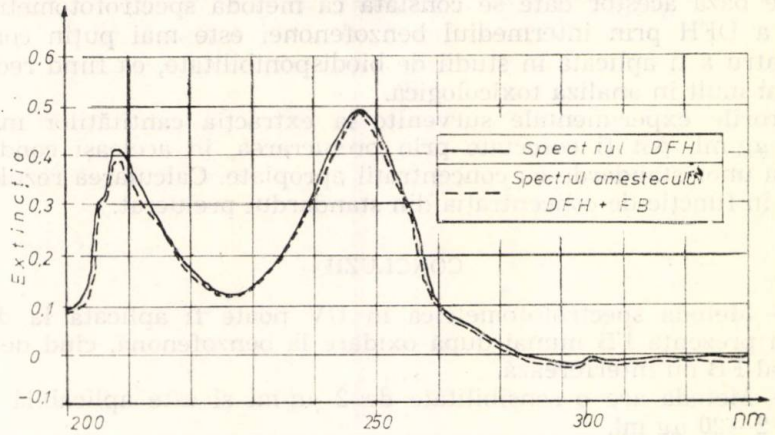


Fig. 1. — Spectrul în UV al DFH și al amestecului DFH+FB după oxidare

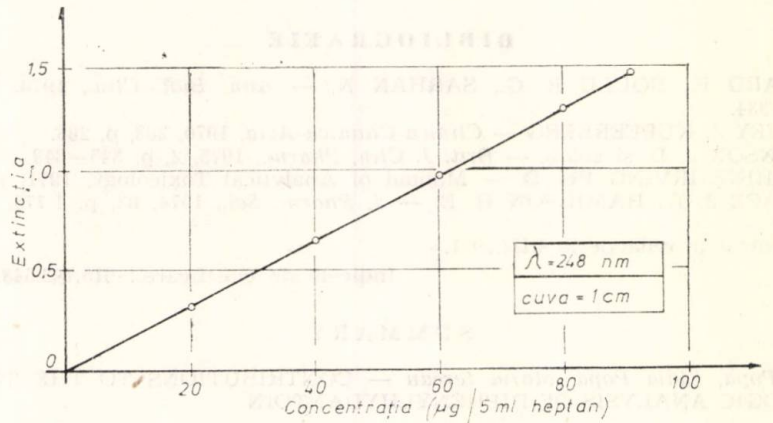


Fig. 2. — Curba etalon pentru DFH (prin intermediul benzofenonei)

Tabelul I

Valorile medii ale randamentelor de extracție

Solventul		Concentrația μg/probă					
		40	60	80	100	300	500
Cloroform	μg extrase	22,4	23,2	49,2	65,0	239,4	415,0
	%	56,0	58,2	61,6	65,0	79,8	83,0
Dicloretan	μg extrase	24,0	36,6	52,8	69,3	243,0	429,5
	%	60,1	61,0	66,0	69,3	81,0	85,9
Eter etilic	μg extrase	25,6	38,7	54,4	70,2	240,6	437,5
	%	64,0	64,6	68,0	70,2	80,2	87,5

ml) randamentele de extracţie sînt mici, apropiate de 50—60%. Aceste concentraţii sînt corespunzătoare nivelelor sanguine realizate la doze terapeutice. Concentraţiile cuprinse între 20—100 μg/ml — realizate la doze toxice — se extrag cu randamente mai mari, apropiate de 80%.

Pe baza acestor date se constată că metoda spectrofotometrică de dozare a DFH prin intermediul benzofenonei este mai puţin convenabilă pentru a fi aplicată în studii de biodisponibilitate, ea fiind recomandată mai mult în analiza toxicologică.

Erorile experimentale survenite la extracţia cantităţilor mici, de 10—20 μg/ml, pot fi corectate prin prelucrarea, în aceleaşi condiţii cu proba, a unor standarde cu concentraţii apropiate. Calcularea rezultatelor se face în funcţie de concentraţia din standardul prelucrat.

CONCLUZII

— Metoda spectrofotometrică în UV poate fi aplicată la dozarea DFH în prezenţa FB numai după oxidare la benzofenonă, cînd derivatul oxidat al FB nu interferează.

— Metoda are o sensibilitate de 2 μg/ml şi este aplicabilă în domeniul 2—20 μg/ml.

— Extracţia DFH din mediu apos se realizează cu randamente satisfăcătoare la pH 5 cu eter etilic, cloroform sau dicloretan.

BIBLIOGRAFIE

1. AYMARD P., BOULU R. G., SARHAN N. — *Ann. Biol. Clin.*, 1978, 36, 149, p. 334.
2. HARVEY J. KUPFERBERG — *Clinica Chimica Acta*, 1970, 283, p. 288.
3. ROBINSON J. D. şi colab. — *Brit. J. Clin. Pharm.*, 1975, 2, p. 345—349.
4. SUNSHINE IRVING PH. D. — Manual of Analytical Toxicology, 1971, p. 129.
5. WALACE J. E., HAMILTON H. E. — *J. Pharm. Sci.*, 1974, 83, p. 1 775.

Articol intrat în redacţie la 4.III.1981.

Indicele de clasificare : 615.782.543.3 : 615.9

SUMMARY

Letiţia Popa, Lidia Popa, Maria Iercan — CONTRIBUTIONS TO THE TOXICOLOGIC ANALYSIS OF DIPHENYLHYDANTOIN

Diphenyl is an anticonvulsivant of particular toxicologic interest owing to its wide spread utilization. In view of the difficulties encountered in the toxicologic analysis of diphenylhydantoin in biologic media following its associated administration with Phenobarbital, and the limits of the methods used to date, a study was carried out on the accuracy and applicability of spectrophotometry in ultraviolet light for the determination of diphenylhydantoin after benzophenone oxidation. The method permits its determination in the presence of Phenobarbital. A convenient extraction technique for biologic fluids is likewise described.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

В. Зотта, Ана Тэтару — *Исследования по серии 1,2,4-триазолилов (VII). Синтез некоторых триазолилмеркаптоацетиловых производных морфолина и пиперидина, имеющих возможное фармакодинамическое воздействие* . . . 65

Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу, Г. Зуки — *Синтез 2-имино[бис 2,3,- (2',6'-диметилацетанилидо)]5- Я -меркапто-1,3,4-тиадиазолилов* 69

И. Чулей, Маделена Паладе, Кристина Голичиу, Еуджения Фрунзе, Мария Якоб — *Исследования в связи с химическим составом вида Papaver bractealum Lindl* 75

Адриана Попович, Сперанца Сава, Магдалена Унгур, Ева Бароц, Б. Бём — *Исследование в фармацевтических и косметических мазях некоторых связующих веществ животного и растительного происхождения*. 85

В. Ламбрино, Р. Нистор — *Новый метод микроанализа (при помощи электронного зонда лучей X) чистоты медикаментов элементов и однородность их распределения в таблетках* 91

К. Чугуряну, Т. Йорга, Д. Гр. Константинеску, К. Нистор, Феличия Штефэнеску, И. Иорга — *Изучение биологической деятельности новых тиополукарбазидов и их производных с триазолиловым и триадиазолиловым ядром IV. Тестирование цитостатической деятельности* 101

Крина Попа, Г. Мораит — *Вклад в аналитическое определение прениламина. Новые химические методы дозирования (гравиметрические, кислотно-шелочные, редоксиметрические)*. Прим. II. 111

Адриана Попович, И. Ристя, Мария Рогошкэ, Б. Тёкес, И. Попп, Чи. Дудуц, Габриэла Сучу, Вероника Лунгу, М. Олариу — *Новые жидкие поливитаминные препараты для использования в педиатрии* 119

Летиция Попа, Лидия Попа, Мария Иеркан — *Вклад в токсикологической анализе дифениллидантоина* 125

Рефераты

Рецензии

SUMAR

Pag.

V. Zotta, Ana Tătaru — *Cercetări în seria 1, 2, 4-triazolilor* (VII). *Sinteza unor triazolilmercaptoacetil derivați ai morfolinei ș iai piperidinei cu eventuală acțiune farmacodinamică* 65

D. Oțeleanu, Maria-Agnes Dimitriu, Gh. Zuchi — *Sinteza 2-imino-[bis 2, 3, -(2', 6'-dimetilacetanilido)]-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor* . . . 69

I. Ciulei, Madelena Palade,Cristina Goliciu, Eugenia Frunză, Maria Iacob — *Cercetări privind compoziția chimică a speciei* Papaver bracteatum Lindl 75

Adriana Popovici, Speranța Sava, Magdalena Ungur, Eva Barocz, B. Böhm — *Valorificareu în unguente farmaceutice și cosmetice a unor noi excipienți de origine animală și vegetală* 85

V. Lambrino, R. Nistor — *O nouă metodă de microanaliză (cu ajutorul sondei electronice de raze X) a purității unor medicamente, a elementelor și omogenitatea repartiției lor în comprimate* 91

C. Ciugureanu, T. Iorga, D. Gr. Constantinescu, C. Nistor, Felicia Ștefănescu, I. Iorga — *Studiul activității biologice a unor noi tiosemicarbazide și a derivaților acestora cu nucleu triazolic și tiadiazolc IV. Testarea activității citostatice* 101

Crina-Maria Popa, Gh. Morait — *Contribuții la determinarea analitică a prenilaminei. Noi metode chimice de dozare (gravimetrice, acido-bazice, redoxometrice).* Nota II. 111

Adriana Popovici, I. Ristea, Maria Rogoșcă, B. Tökes, I. Popp, Cy. Dudutz, Gabriela Suciu, Veronica Lungu, M. Olariu — *Noi preparate polivitaminate lichide pentru uz pediatric* 119

Letiția Popa, Lidia Popa, Maria Iercan — *Contribuții la analiza toxicologică a difenilhidantoinei* 125

Recenzii

Referate

1983 JAN 20

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația c. 2371

41 500

Lei 10

2159
04
64

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil de redacție : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

3

IULIE — SEPTEMBRIE 1982

CONTENTS

Page

V. Zotta, Jeana Soare, Elena Grigorescu — *Investigations in the Urea and Thiourea Series.* III. *New Di- and Trisubstitute Derivatives* . . . 129

D. Oţeleanu, Maria-Agnes Dimitriu, Gh. Zuchi — *Contributions to the Spectrum Study in Infrared and Ultraviolet Light of Some 2-imino-[bis 2,3-(2',6°-dimethylacetanilide)]-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles* . . 139

Adriana Popovici, Virginia Iancu — *Quantification of Diffusible Calcium in Calcium Salts Associated with Hydrosoluble Vitamins and Different Auxilliary Substances* 147

P. Petcu, E. Bordaş, Ecaterina Andronescu — *Morphological Changes in the Adrenals under the Action of* Xanthium *Extract* 153

Virginia Achimescu, C. Georgescu, Elena Ciobanu — *Extraction of the Active Principles of Plants under the Action of Ultrasounds* . . . 159

Letiţia Popa, Lidia Popa, Marcela Teaha — *The Toxicity of Meprobamate Associated with Some Depressants of the Central Nervous System* . 163

M. Tămaş, H. Popescu — *Identification of the Volatile Components of* Inulae radix *Fluid Extract* 169

Viorica Hodişan, Lucia Grecu — *Triterpene Saponins of* Viscum album *L. Gathered from Different Hosts* 173

Gh. Dănilă, Zenaida Cojocaru, Georgeta Ioana Alexandrescu, O. C. Mungiu, M. Lazăr — *Investigations on the Methylxanthine Series.* Note II. *The Synthesis of some N-)1,3-dimethyl-7-acetylxanthine)-N'-acyl-hydrazines with a Potential Biological Activity* 179

Gh. Zuchi — *Spectrum Investigations in the Phosphonic Acid Class II. Spectrum Study in Ultraviolet and Visible Light of Some Azo-Derivatives of α-(N,n-butylamine)-0-ethyl-hydroxybenzylphosphonate* . . . 185

Reviews

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXX IULIE 3 SEPTEMBRIE 1982

Cercetări în seria ureei și tioureei

III. Noi derivați di- și trisubstituiți

V. Zotta, Jeana Soare, Elena Grigorescu
Disciplina de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Derivații de tiouree au constituit în ultimii ani subiectul a numeroase cercetări care au avut drept scop obținerea unor medicamente de sinteză active și cu toxicitate scăzută. În această clasă s-au preparat substanțe cu acțiune antimicrobiană, antihelmintică și antiinflamatoare.*

Se prezintă sinteza unei noi serii de derivați ai tioureei și ureei.

Au fost obținuți 14 compuși noi, folosind metode diferite. Structura compușilor, dedusă prin sinteză a fost confirmată prin analiza cantitativă a elementelor și prin analiza spectrală în I.R.

Uree
Derivați

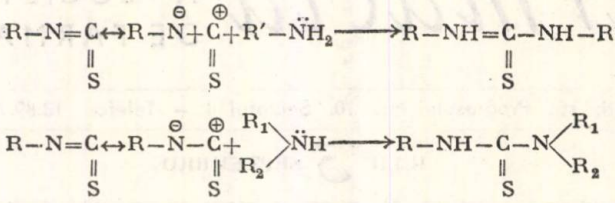
În cercetările noastre anterioare în seria derivaților de tiouree, structură întîlnită în numeroși produși de sinteză (13) dintre care unii au devenit medicamente (tiocarbid, tiambutozină, tiocarbanidină, Burimamid) au fost descrise metode pentru obținerea unor noi serii de compuși (7). Dintre aceștia, unii au prezentat acțiune tuberculostatică, confirmînd unele relații între structura chimică și acțiune (6).

Studii recente menționează ca foarte interesanți derivații asimetrici ai tioureei și ureei substituite cu radicali alchilici, arilici și heterociclici diferiți. De remarcat acțiunea tuberculostatică (4), anticonvulsivantă (10), antiinflamatoare (12), antivirotică (8), citostatică (5, 2).

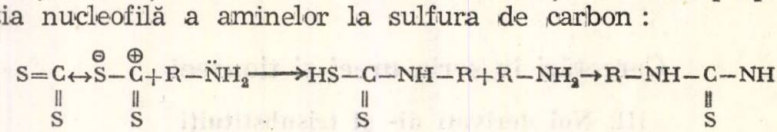
Pe baza celor menționate, ne-am orientat cercetările asupra sintezei derivaților de tiouree și uree cu radicali alchilici și arilici, asimetric și simetric substituiți.

Prin analogie cu datele din literatură, pentru prepararea acestor derivaţi am folosit patru metode, după cum urmează :

a) Derivaţii tioureei asimetric substituiţi au fost preparaţi prin adiţia nucleofilă a aminelor primare şi secundare la izotiocianaţi :



b) Derivaţii tioureei simetric substituiţi au fost preparaţi prin adiţia nucleofilă a aminelor la sulfura de carbon :



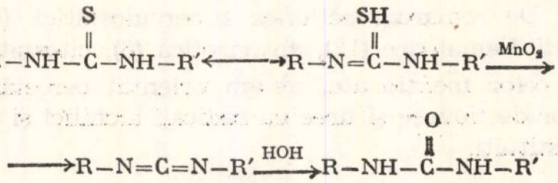
Se cunoaşte că randamentul acestor condensări variază în funcţie de mai mulţi parametri. La prepararea tioureelor asimetric substituite prin adiţia nucleofilă a aminelor la izotiocianaţi, nucleofilicitatea aminei joacă un rol deosebit, aceasta fiind determinată de natura radicalului R' şi de substituenţii existenţi pe nucleul aromatic, în cazul aminelor aromatice. Se înţelege că substituenţii electronegativi de pe ciclul aromatic scad nucleofilicitatea aminei, conducînd la randamente scăzute. Datele din literatură arată că slaba bazicitate a p-clananilinei determină lipsa reactivităţii în prezenţa izotiocianaţilor. La prepararea tioureelor simetric substituite, nucleofilicitatea aminei are de asemenea importanţă. De exemplu, pentru prepararea 4,4'-dibromfeniltioureei, este necesară o încălzire de 12 ore, în timp ce 3,3'-dinitrodifeniltioureea se obţine numai după 200 de ore de încălzire la reflux în mediu alcoolic.

Natura substituenţilor şi poziţia lor pe nucleul aromatic al izotiocianatului, influenţează decisiv reactivitatea grupei -NCS ; substituţia în poziţia *para* favorizează mersul reacţiei, iar substituţia în poziţia *orto* împiedică reacţia de condensare, datorită unei împiedicări sterice.

Timpul de încălzire variază de la caz la caz, prelungirea acestuia peste timpul necesar conducînd la ariltiouretani.

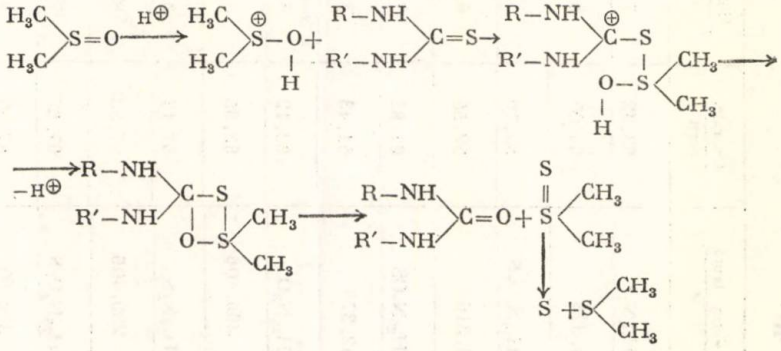
S-a lucrat cu amine alchilice secundare (dietilamina şi diizopropilamina) şi cu amine aromatice. În primul caz, datorită bazicităţii accentuate a aminelor alchilice secundare, reacţia s-a executat fără solvent şi la temperaturi joase (20—50°), iar condensarea izotiocianaţilor cu procaina bază s-a făcut în mediu de etanol, prin încălzire la reflux.

c) Derivaţii ureei au fost sintetizaţi prin oxidarea tioureelor cu dioxid de mangan conform următoarei reacţii (11), în care R ≠ R' :

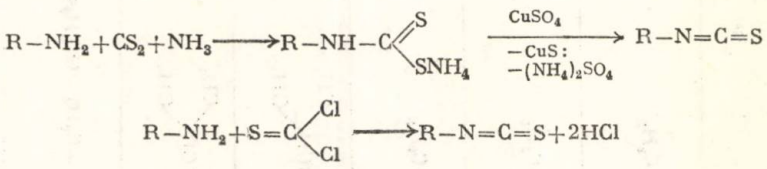


Datele din literatură (14) arată că în această reacție chimică se obține ca intermediar carbodiimida care, prin adiția unei molecule de apă, conduce la uree. În anumite condiții, reacția poate fi oprită în faza de carbodiimidă. În cursul experimentărilor noastre am constatat că alături de alți factori citați în literatură (14), poziția substituenților pe nucleele aromatice ale difeniltioureei influențează mersul reacției. Se pare că substituția în poziția *orto* conduce la formarea de carbodiimide. În acest fel ne explicăm că prin oxidarea 2,2′-dietoxidifeniltioureei am obținut 2,2′-dietoxifenilcarbodiimidă și nu ureea respectivă.

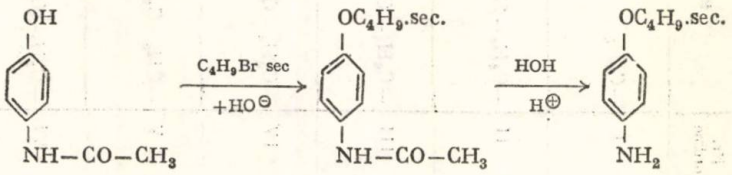
d) În afară de oxidarea cu dioxid de mangan, s-a aplicat asupra tioureelor și oxidarea cu DMSO în mediu de acid sulfuric conc. (9) după următorul mecanism :



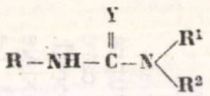
Sulful din gruparea tiocarbonil provoacă un atac nucleofil asupra cationului de dimetilsufloxoniu, rezultînd un intermediar ciclic, care prin scindare conduce la derivat de uree, sulf și sulfură de dimetil. Pentru izotiocianații aromatici au fost folosite două dintre metodele citate în literatură, cunoscînd că izotiocianații cu grupări alcoxil pe nucleul aromatic se pot prepara din amine aromatice prin transformare în arilditiocarbamați, care se descompun în prezența sărurilor metalelor grele (1), iar izotiocianații cu substituenți puternic electronegativi se pot obține numai din amine și tiofosgen (3) :



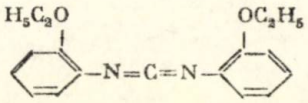
p-sec-Butoxianilina a fost obținută pornind de la paracetamol, prin alchilare, urmată de hidroliza grupării acetil :



Tabelul I



Nr. ordine	R	R^1	R^2	Y	Form. brută / M	C% calc. / găsit	H% calc. / găsit	N% calc. / găsit	S% calc. / găsit
I	$-C_6H_5$	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	S	$C_{11}H_{16}N_2S$	63,42	7,74	13,45	—
					208,326	64,00	8,30	14,07	—
II	$-C_6H_4-NO_2$(p)	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	S	$C_{11}H_{15}N_3O_2S$	52,16	5,97	16,65	12,16
					253,316	52,55	6,10	16,45	12,73
III	$-C_6H_4-OC_2H_5$(p)	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	S	$C_{13}H_{20}N_2OS$	61,83	7,92	11,10	12,70
					252,376	61,43	8,15	11,00	13,20
IV	$-C_6H_4-OCH_3$(p)	$-CH(CH_3)(CH_2)$	$-CH(CH_3)(CH_2)$	S	$C_{14}H_{22}N_2OS$	63,12	8,33	10,52	—
					266,406	63,35	8,40	10,90	—
V	$-CH_2-C_6H_5$	$-CH(CH_3)(CH_3)$	$-CH(CH_3)(CH_3)$	S	$C_{14}H_{22}N_2S$	67,15	8,86	11,20	12,80
					250,406	67,53	8,55	11,12	12,60
VI	$-C_6H_4-OC_4H_9$ sec (p)	$-C_6H_4-OC_4H_9$ sec (p)	H	S	$C_{21}H_{28}N_2O_2S$	67,62	7,51	7,53	8,59
					372,50	67,80	7,80	7,20	8,35
VII	$-C_6H_5$	$-C_6H_4-COO(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	H	S	$C_{20}H_{25}N_3O_2S$	67,40	6,78	11,30	8,63
					371,486	67,90	7,10	11,60	8,76

VIII	$-C_6H_4-OCH_3$(p)	$-C_6H_4-COO(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	H	S	$C_{22}H_{27}N_3O_3S$	62,81	6,78	10,47	7,99
					401,516	63,25	7,35	10,30	7,58
IX	$-C_6H_4-OC_2H_5$(p)	$-C_6H_4-COO(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	H	S	$C_{22}H_{29}N_3O_3S$	63,58	7,04	10,12	7,72
					415,536	64,00	6,95	10,32	8,34
X	$-C_6H_4-NO_2$(p)	$-C_6H_4-COO(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	H	S	$C_{20}H_{24}N_4O_4S$	57,60	5,94	13,14	7,70
					416,486	58,12	6,14	13,10	8,12
XI	$-C_6H_4-CH_3$(m)	$-C_6H_4-CH_3$(m)	H	O	$C_{15}H_{16}N_2O$	74,97	6,71	12,30	—
					240,230	75,20	7,29	12,22	—
XII	p$-C_6H_4-OC_9H_9n$(p)	$-C_6H_4-OC_4H_9n$(p)	H	O	$C_{21}H_{28}N_2O_3$	70,75	7,92	7,86	—
					356,452	71,05	8,34	8,15	—
XIII	$-C_6H_4-OC_7H_7n$(p)	$-C_6H_4-COOC_2H_5$	H	O	$C_{19}H_{22}N_2O_4$	66,64	6,48	8,19	—
					342,39	67,20	6,95	8,50	—
XIV			—	—	$C_{17}H_{18}N_2O_2$	72,25	6,37	9,91	—
					282,34	72,60	6,72	10,15	—

Condiţiile de preparare a unor compuşi fiind identice, în partea experimentală am redat numai cîteva exemple pentru fiecare metodă ; la ceilalţi compuşi am indicat raportul dintre reactanţi, unele constante fizice şi randamentele respective.

Am obţinut 14 compuşi noi care nu sînt citaţi în literatura de specialitate consultată. Formula lor brută, structura şi rezultatele determinărilor cantitative sînt menţionate în tabelul I.

Structura compuşilor dedusă prin sinteză, a fost confirmată prin analiza spectrală în I.R. Spre exemplificare, redăm spectrele şi atribuţiile principalelor benzi pentru compuşii V, IX, XII şi XIV (fig. 1, 2, 3, 4).

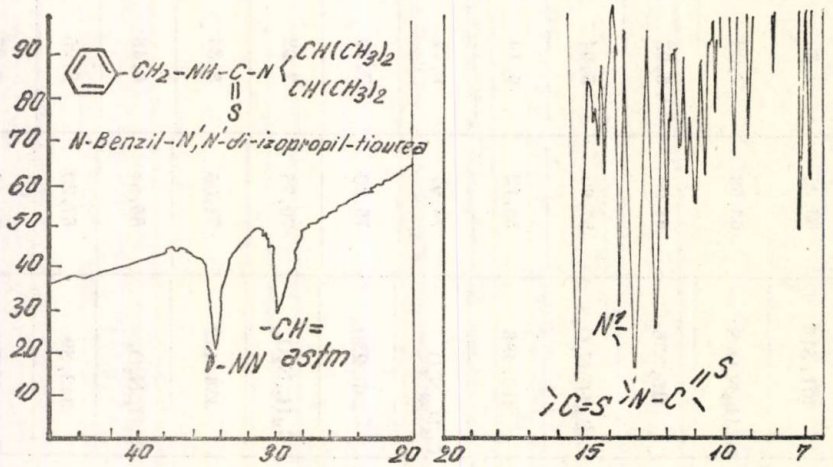


Fig. 1 — Spectru I.R. al N-benzil-N,N'-diizopropiltioureei. Atribuţii : 3 300 cm^{-1}=NH ; 1 300 cm^{-1}= N=C=S ; 1 500 cm^{-1}=C=S ; 1 350 cm^{-1}= —$CH(CH_3)_2$; 750 cm^{-1}= nucleu aromatic monosubstituit ; 2 980 cm^{-1} = OH aromatic ; 1 335 cm^{-1}= amină terţiară.

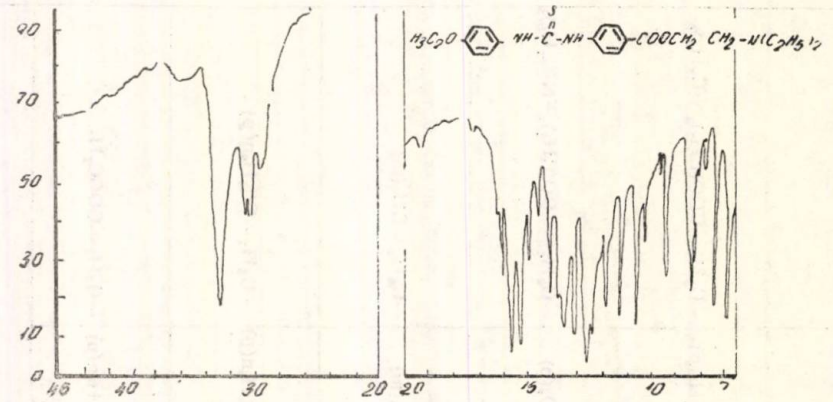


Fig. 2 — Spectru I.R. al p-N-etoxifenil-N'-p(dietilaminoetoxicarbonil-fenil)-tioureei : Atribuţii : 3 220 cm^{-1}=NH ; 1 150 cm^{-1}= ester al acidului benzoic ; 1 200 cm^{-1} = amină terţiară ; 1 070 cm^{-1} = aril-alchil-eter ; 1 030 cm^{-1}, 1 520 cm^{-1}=C=S ; 840 cm^{-1} = nucleu aromatic 1,4-disubstituit. Spectrul N-p-nitrofenil-N'-p(dietilaminoetoxicarbonil-fenil)-tioureei prezintă benzi asemănătoare spectrului din fig. 2 şi, în plus, o bandă intensă la 1 320 cm^{-1} pentru gruparea —NO_2.

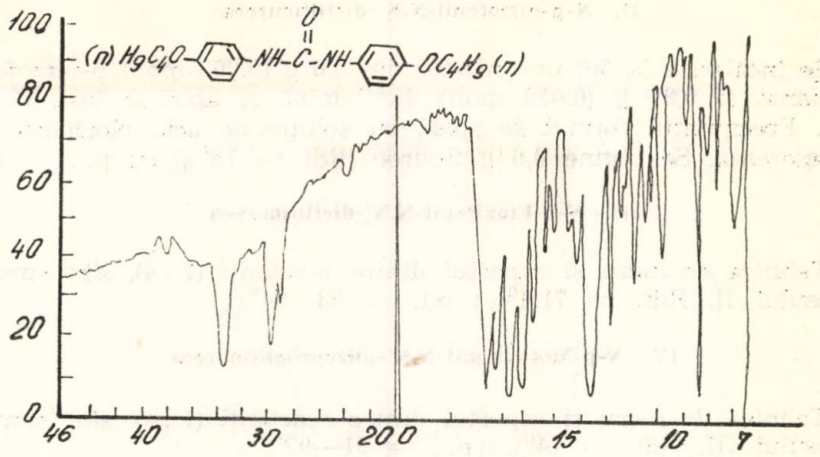


Fig. 3 — Spectru I.R. al 4,4'-di-n-butoxi-carbanilidei. Atribuții : 3 380 cm^{-1}=NH ; 1 650 cm^{-1}= C=O ; 2 980 cm^{-1} = CH aromatic ; 1 050 cm^{-1} = alchil-aril-eter ; 1 510 cm^{-1} = CH aromatic ; 830 cm^{-1} = = benzen 1,4-disubstituit.

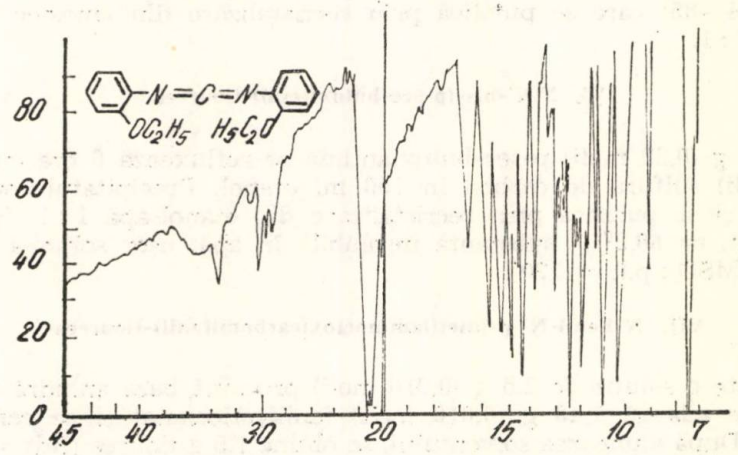


Fig. 4 — Spectru I.R. al 0,0'-dietoxidifenilcarbodiimidei. Atribuții : 2 120 cm^{-1} = carbodiimidă ; 1 050 cm^{-1} = aril-alchil-eter ; 730 cm^{-1} = benzen 1,2-disubstituit.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. N-Fenil-N,N'-dietilfeniltioureea

Se amestecă 20,4 g (0,28 moli) dietilamină și 10 g (0,7 moli) fenil-izotiocianat. Se lasă în repaus 12 ore la 20° apoi conținutul balonului se toarnă peste 50 ml acid clorhidric 4% și se lasă în repaus 24 de ore. Precipitatul obținut se spală cu apă, pînă ce apele de spălare au pH neutru. După esorare, produsul se purifică prin recristalizare din amestec de etanol și apă 1 : 1. Se obțin 11 g substanță (Rdt = 73,3%), insolubilă în apă, solubilă în solvenți organici, p.t. = 49—50°.

II. **N-p-nitrofenil-N,N'-dietiltioureea**

Se încălzește la 50° un amestec din 0,6 g (0,003 moli) p-nitrofenil-izotiocianat și 0,87 g (0,012 moli) dietilamină și apoi se lasă 12 ore la 20°. Precipitatul format se spală cu soluție de acid clorhidric 4% și se esorează. Se obține 0,6 g tiouree (Rdt = 75%) cu p.t. = 105°.

III. **N-p-Etoxifenil-N,N'-dietiltioureea**

Tehnica de lucru și raportul dintre reactanți (1 : 4), sînt similare compusului II. Rdt. = 71,4% ; p.t. = 93—94°.

IV. **N-p-Metoxifenil-N,N'-diizopropiltioureea**

Tehnica de lucru și raportul dintre reactanți (1 : 4), sînt similare compusului III. Rdt. = 74% ; p.t. = 91—92°.

V. **N-Benzil-N,N'-diizopropiltioureea**

Se încălzește la reflux 1,6 g (0,016 moli) diizopropilamină cu 2,4 g (0,016 moli) izotiocianat de benzil în 20 ml etanol, timp de 2 ore. După concentrarea soluției, se obțin 2,5 g (Rdt. = 64%), substanță albă, cu p.t. = 84—85° care se purifică prin recristalizare din amestec de etanol-apă 1 : 1.

VI. **N,N'-bis-(p-sec-butoxifenil)-tioureea**

26 g (0,23 moli) p-sec-butoxianilină se refluxează 6 ore cu 9,88 g (0,13 moli) sulfură de carbon în 150 ml etanol. Precipitatul format se esorează și se purifică prin recristalizare din etanol-apă 1 : 1. Se obțin 18 g (Rdt. = 60,2%), substanță insolubilă în apă, ușor solubilă în acetonă și DMSO ; p.t. = 120°.

VII. **N-Fenil-N'-p-(dietilaminoetoxicarbonilfenil)-tioureea**

Peste o soluție de 2,5 g (0,010 moli) procaină bază anhidră în 2 ml etanol, se adaugă 1,43 g (0,010 moli) fenilizotiocianat și se refluxează trei ore. După alungarea solventului, se obține 1,5 g tiouree (Rdt. = 39%), insolubilă în apă, ușor solubilă în acetonă și cloroform ; p.t. = 10°.

VIII. **N-p-Metoxifenil-N'-p-(dietilaminoetoxicarbonilfenil)-tioureea**

Tehnica de lucru și raportul dintre reactanți sînt similare compusului VII. Rdt. = 40,13% ; p.t. = 156—157°.

IX. **N-p-Etoxifenil-N'-p-(dietilaminoetoxicarbonilfenil)-tioureea**

Tehnica de lucru și raportul dintre reactanți, similare compusului VII. Rdt. = 58,1% ; p.t. = 174°.

X. **N-p-Nitrofenil-N'-p-(dietilaminoetoxicarbonilfenil)-tioureea**

Tehnica de lucru și raportul dintre reactanți, similare compusului VII. Rdt. = 31% ; p.t. = 167°.

XI. **m,m'-Dimetildifenilureea**

Într-un balon de 500 ml cu trei gîturi, prevăzut cu agitator mecanic și refrigerent, și termometru, se introduc 5 g (0,19 moli) m,m'-dimetildifeniltiouree, 16,5 g (0,19 moli) dioxid de mangan și 200 ml cloroform. Se agită amestecul 5 ore la 60°. Se esorează dioxidul de mangan, iar soluția se concentrează în vid. Se obțin 2,5 g (Rdt. = 62%), produs insolubil în apă, solubil în solvenți organici, cu p.t. = 215—217°. Se purifică prin recristalizări repetate din etanol-apă 3 : 1.

XII. **p,p'-Di-n-butoxidifenilureea**

Tehnica de lucru și raportul dintre reactanți, similare compusului XI. Rdt. = 46% ; p.t. = 202°.

XIII. **p-n-Propoxi-p'-carbetoxidifenilureea**

Tehnica de lucru și raportul dintre reactanți, similare compusului XI. Rdt. = 37,5% ; p.t. = 189—190°.

Compușii XI și XII au fost sintetizați și prin oxidare în prezență de DMSO și acid sulfuric conc., aplicînd următoarea tehnică : se încălzește o oră la 70° un amestec de 0,02 moli derivat de tiouree cu 0,2 moli DMSO și 0,02 moli acid sulfuric conc. După răcire, se toarnă în apă și precipitatul format se esorează și se purifică din etanol.

XIV. **0,0'-Dietoxidifenilcarbodiimida**

Tehnica de lucru și raportul dintre reactanți sînt similare compusului XI. Rdt. = 46% ; p.t. = 110—115°.

Deși s-a lucrat în aceleași condiții, în acest caz, analiza cantitativă și spectrală a produsului XIV demonstrează obținerea carbodiimidei în locul ureei respective.

Izotiocianații aromatici nu au reacționat cu dietilamina și cu diizopropilamina în mediu de etanol, sau în unele cazuri, mersul reacției a fost deviat către formarea de ariltiocarbamați.

În cazul preparării ureelor, oxidarea cu dioxid de mangan a decurs cu bune randamente la tioureele simetric substituite în pozițiile meta și para. Dubla substituție în poziția *orto* a tioureei diarilice, a determinat oprirea reacției în faza de carbodiimidă. Oxidarea tioureelor asimetric substituite s-a făcut cu randamente asemănătoare. În oxidarea cu DMSO și acid sulfuric conc. produșii se separă mai greu, randamentele sînt mai slabe și metoda prezintă dezavantajul toxicității și mirosului dezagreabil al DMSO.

CONCLUZII

În continuarea lucrărilor noastre asupra derivaților de tiouree, am sintetizat zece derivați arilici și arilalchilici de tiouree, patru derivați de uree și o carbodiimidă. Compușii respectivi nu sînt citați în literatura de specialitate pe care am putut s-o consultăm.

Am stabilit condiţiile de lucru corespunzătoare pentru patru metode de sinteză. Structura noilor compuşi, dedusă prin sinteză, a fost verificată prin determinări cantitative şi confirmată prin analiza spectrală în I.R.

BIBLIOGRAFIE

1. DAINS F. B. şi colab. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1918, *40*, 930.
2. * * * — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1978, *1*.
3. ENDERS E. — Bayer Ger. Offen, 2639784, 1978.
4. FUJIKAWA F. — *CA (N.Y.)*, 1973, *78*, 3 911.
5. GLENN H. şi colab. — *J. pharm. Sci.*, 1970, 59, 276.
6. GRIGORESCU ELENA — *Pract. farm. (Buc.)*, 1978, 3.
7. GRIGORESCU ELENA — Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1976.
8. KREUTZBERGER A. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1978, *12*, 455.
9. MIKOLAYCZYK M. şi colab. — *J. chem. Ind. (London)*, 1972, *2*, 76.
10. RAM VISHNU şi colab. — *CA (N.Y.)*, 1973, *78*, 110 817.
11. SHARMA T. C. şi colab. — *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1978, *51*, 1 245.
12. SHEA PH. — U.S. — 3950538, 1976 ; *CA (N.Y.)*, 1976, *84*.
13. WINKELMANN E. şi colab. — *Arzneimittel, Farsch.*, 1969, *19*, 4 şi 5, 543 şi 719.
14. ZETZSCHE F. şi colab. — *CA (N.Y.)*, 1940, *34*, 6 594.

Articol intrat în redacţie la 1.VIII.1981.

Indicele de clasificare : 615.761.6.

SUMMARY

V. Zotta, Jeana Soare, Elena Grigorescu — INVESTIGATIONS IN THE UREA AND THIOUREA SERIES. III. NEW DI- AND TRISUBSTITUTE DERIVATIVES

During the last few years thiourea derivatives have been the subject matter of numerous studies which had in view the synthesis of active drugs with a low toxicity. Substances with an antimicrobial, antihelminthic and antiinflammatory action have been prepared from these derivatives.

The present paper reports on the synthesis of a new series of urea and thiourea derivatives, obtaining 14 new compounds by various methods.

The structure of the compounds, deduced by synthesis, was confirmed by quantitative analysis of the elements and by spectrum analysis in infrared light.

РЕЗЮМЕ

В. Зотта, Жана Соаре, Елена Григореску — СЕРИЙНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ И ТИОМОЧЕВИНЫ. III. НОВЫЕ ДИ- И ТРИЗАМЕЩАЕМЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

За последние годы производные тиомочевины явились предметом многочисленных исследований, целью которых было получение путем синтеза активных медикаментов с пониженной токсичностью. Были препарированы вещества, оказывающие противомикорбное, антигельмиятовое и противовоспалительное воздействие.

Представлен синтез новой серии производных тиомочевины и мочевины.

Было получено 14 новых соединений, при использовании различных методов.

Структура соединений, полученных путем синтеза, была подтверждена количественным анализом элементов и спектальным анализом в I.R.

Contribuţii la studiul spectral în I.R. şi U.V. al unor 2-imino- [bis 2, 3-(2′, 6′-dimetilacetanilido)] — 5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli

D. Oţeleanu, Maria-Agnes Dimitriu, Gh. Zuchi
Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT

În urma studiului spectral în I.R. şi U.V. efectuat asupra a 9 compuşi din seria 2-imino[bis 2,3(2′,6′-dimetilacetanilido)]-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului, am ajuns la următoarele concluzii:

Cele trei moduri de vibraţie ale nucleului 1,3,4-tiadiazolic substituit sînt redate prin vibraţiile de valenţă de la 1 550—1 500 cm^{-1}, 1 425—1 370 cm^{-1} şi 1 270—1 210 cm^{-1}, în deplin acord cu datele din literatură.

Structura amidică se poate caracteriza prin vibraţiile —NH— de la 3 400—3 300 cm^{-1} şi CO de la 1 690—1 650 cm^{-1}.

Densităţile optice maxime din U.V. de la 261 nm şi 263,1 nm se atribuie unor tranziţii $\pi-\pi^*$ de tip benzenoid din nucleul benzenic, care au suferit un efect batocrom datorită complexităţii moleculei.

Thiazolum
Spectrografie.

Un studiu sistematic asupra spectrelor în I.R. a derivaţilor 1,3,4-tiadiazolului nu a fost publicat pînă în prezent (1), fapt care ne-a determinat să acordăm o atenţie specială acestei probleme în cadrul preocupărilor noastre de a sintetiza noi derivaţi ai 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului cu activitate farmacodinamică potenţială. Cu această ocazie, am folosit analiza spectrală în infraroşu atît pentru confirmarea structurilor compuşilor noi obţinuţi, cît şi pentru a aduce noi date în acest domeniu mai puţin studiat.

Prima descriere a spectrului în I.R. al nucleului 1,3,4-tiadiazolic aparţine lui J. Goerdeler (2); Bak şi colab. (3, 4) au semnalat diferenţe destul de mari faţă de spectrul descris de autorul mai sus citat.

Derivaţii tiadiazolici au mai fost studiaţi de Rao şi Van Kataraghavan (5).

Aplicarea spectroscopiei în infraroşu în clasa 1,3,4-tiadiazolilor a adus o serie de contribuţii la elucidarea unor probleme legate de structura moleculară, de tautomerie, de transformarea unor grupări funcţionale ş.a.m.d.

O problemă studiată de noi a fost şi tautomeria amino-iminică care se întîlneşte la 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4,-tiadiazol.

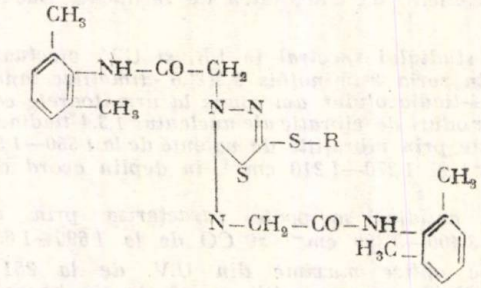
Analizele spectrale efectuate în I.R. asupra unor clase de compuşi pe care i-am sintetizat anterior au constituit un sprijin important în argumentarea dublei reactivităţi a acestui compus (6, 7).

În ceea ce priveşte spectrul în U.V., 1,3,4-tiadiazolul nu posedă un maximum de absorbţie, deoarece nu absoarbe peste 220 nm, în schimb, unii derivaţi funcţionali — în special cei care prezintă tautomerie —, se pretează la studii în U.V. (8).

Aceasta ne-a determinat să întreprindem şi un studiu în U.V. asupra unor serii de compuşi, derivaţi ai 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului.

Într-o lucrare anterioară (9) am prezentat sinteza unei noi serii de derivaţi ai heterociclului amintit, unde nucleul de bază reacţionează sub formă iminică, avînd în poziţiile 2 şi 3 cîte o grupare acetilxilidină.

Compuşii luaţi în studiu au următoarea formulă :



	R
1.	$-CH_3$
2.	$-C_2H_5$
3.	$-n.C_3H_7$
4.	$-i.C_3H_7$
5.	$-n.C_4H_9$
6.	$-i.C_4H_9$
7.	$-n.C_5H_{11}$
8.	$-i.C_5H_{11}$
9.	$-CH_2-C_6H_5$

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Cercetări spectrale în I.R.

Spectrogramele în I.R. au fost înregistrate la un spectrofotometru I.R. 75 Karl Zeiss Jena, utilizînd tehnica pastilării în bromură de potasiu (2,5 mg substanţă de cercetat în 0,80 g bromură).

Vom prezenta în cele ce urmează, la început, microfotografiile spectrelor în I.R. atît în domeniul 400—4 000 cm^{-1} cît şi în intervalul 400—2 200 cm^{-1}, pentru stabilirea cu precizie a benzilor de absorbţie mai semnificative ale unora dintre compuşii sintetizaţi de noi.

În figurile 1, 2, 3 sînt prezentate spectrele unor produşi, celelalte fiind asemănătoare, după care vom comenta atribuirile mai importante ale grupărilor existente în structura moleculei.

În spectrele compuşilor tiadiazolici disubstituiţi se găsesc trei benzi de intensitate medie la 1 550—1 500 cm^{-1}, 1 425—1 370 cm^{-1} şi 1 270—1 210 cm^{-1}, care pot fi atribuite modurilor de vibraţie a nucleului tiadiazolic cu unele diferenţe faţă de cele ale nucleului nesubstituit (10).

În plus, benzile cuprinse între 575—514 cm^{-1} atribuite unei vibraţii de deformaţie a heterociclului (11) atestă structura tiadiazolică a compuşilor sintetizaţi.

Benzile de intensitate slabă şi medie din intervalul 570—550 cm^{-1}, ca şi cele de la 820—800 cm^{-1}, se datoresc grupării —C—S-exociclice în concordanţă cu datele din literatură (12).

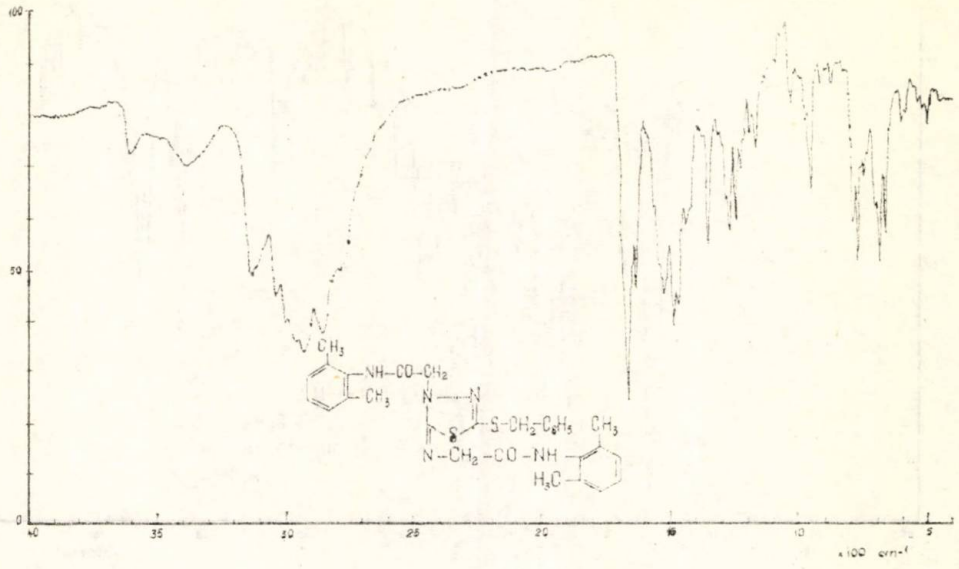


FIGURA 1

Vibraţiile de deformaţie ale grupării —CH— în afara planului din nucleul benzenic 1,2,3-trisubstituit sînt cuprinse între 775—700 cm^{-1}, benzi i.m., iar cele ale nucleului fenil substituit de la 690—630 cm^{-1}, benzi i.m.

Radicalii alchilici substituiţi la grupa tiolică sînt caracterizaţi prin benzile de vibraţie de la 2 956—2 800 cm^{-1}, fiind cuprinse atît vibraţiile asimetrice, cît şi cele simetrice (12, 13).

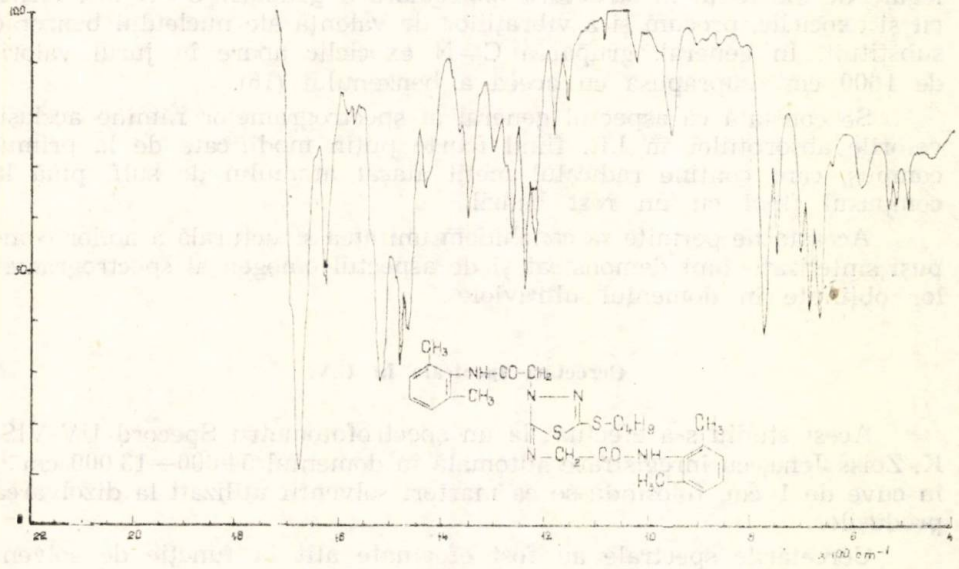


FIGURA 2

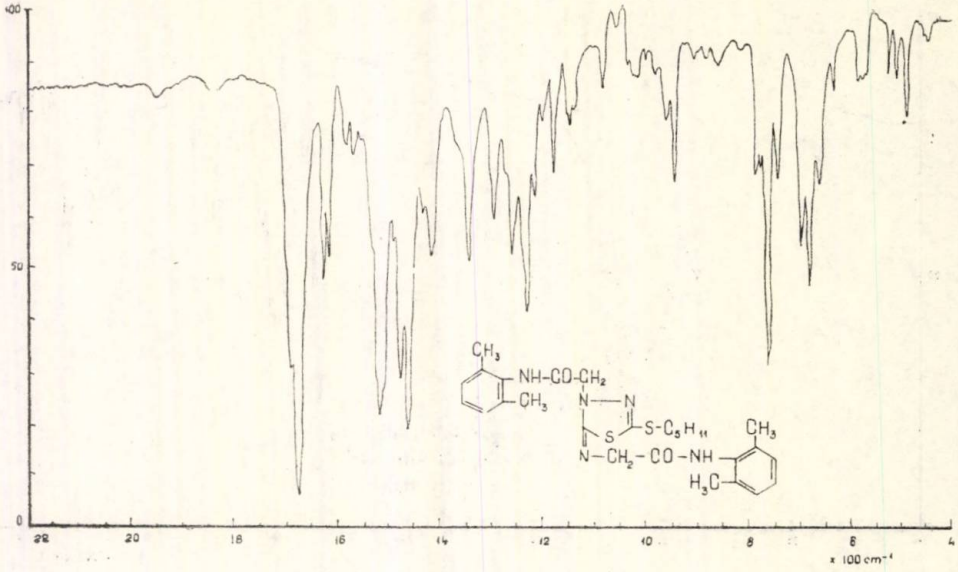


FIGURA 3

Acestui domeniu i se atribuie şi vibraţiile grupărilor metilenice ataşate atomului de sulf, care pot fi coroborate cu cele cuprinse între 1 400—1 300 cm^{-1} care reprezintă vibraţiile de deformaţie ale acestor grupări.

Gruparea amidă se poate pune în evidenţă prin vibraţiile carbonilului amidic (banda amidă I) de la 1 690—1 650 cm^{-1} şi 1 580—1 470 cm^{-1} (banda amidă II) şi prin vibraţiile de valenţă ale grupării —NH— asociat de la 3 400—3 300 cm^{-1} sub formă de umăr, prezent în toate spectrofotogramele (14, 15). Benzile cuprinse între 1 620—1 500 cm^{-1} sînt legate de existenţa în structura moleculară a grupării C=N atît ciclic, cît şi exociclic, precum şi a vibraţiilor de valenţă ale nucleului benzenic substituit. În general, gruparea C=N exociclic apare în jurul valorii de 1600 cm^{-} suprapusă cu aceea a benzenului (16).

Se constată că aspectul general al spectrogramelor rămîne acelaşi, valorile absorbţiilor în I.R. fiind foarte puţin modificate de la primul compus, care conţine radicalul metil ataşat atomului de sulf, pînă la compusul final cu un rest benzil.

Aceasta ne permite să conchidem unitatea structurală a noilor compuşi sintetizaţi, fapt demonstrat şi de aspectul omogen al spectrogramelor obţinute în domeniul ultraviolet.

Cercetări spectrale în U.V.

Acest studiu s-a efectuat la un spectrofotometru Specord UV-VIS, K. Zeiss Jena, cu înregistrare automată în domeniul 54 000—13 000 cm^{-1}, în cuve de 1 cm, folosindu-se ca martori solvenţii utilizaţi la dizolvarea produşilor.

Cercetările spectrale au fost efectuate atît în funcţie de solvent (apă şi metanol absolut), cît şi în funcţie de pH.

La toţi compuşii studiaţi se constată existenţa unei densităţi optice maxime la 261 nm în soluţie apoasă (C=5.10^{-5} M) în ultimul solvent apărînd încă un pic la 227,2 nm.

În funcţie de pH se menţine aceeaşi valoare a densităţii optice maxime în mediu acid sau slab acid, aceasta suferind un slab efect batocrom în mediu bazic, cînd apare o zonă de absorbţie cuprinsă între 250—277,7 nm cu o valoare medie la 263,1 nm.

Aceste absorbţii maxime se datoresc tranziţiilor $\pi-\pi^*$ atribuite nucleului benzenic de tip benzenoid care suferă un efect batocrom la compuşii studiaţi, întrucît formula acestora este foarte complexă.

Totodată, s-au calculat şi absorbtivităţile specifice maxime care au fost menţionate în tabelul I.

Pentru exemplificare, se redă în fig. 4, spectrograma compusului cu radicalul etil.

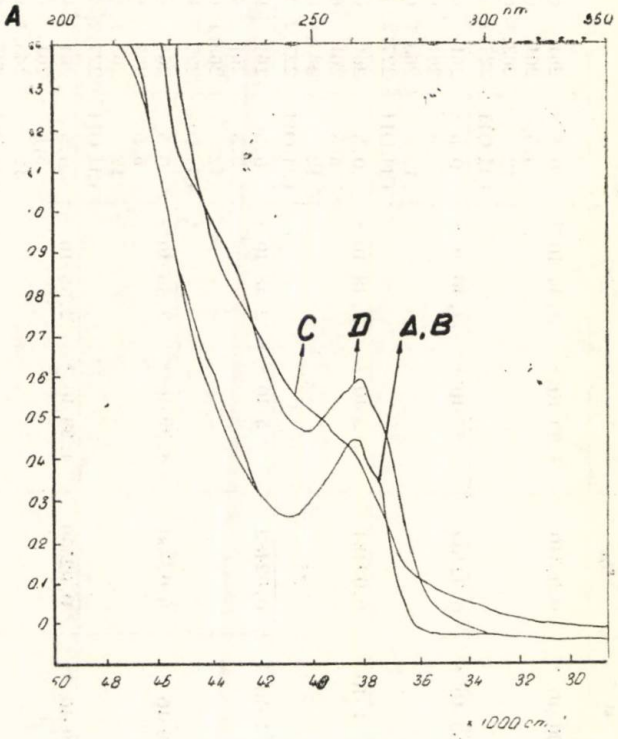


FIGURA 4

CONCLUZII

În urma studiului spectral în I.R. şi U. V. efectuat asupra a 9 compuşi din seria 2-imino-[bis 2,3(2′, 6′-dimetilacetanilido)]5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului am ajuns la următoarele concluzii :

Cele trei moduri de vibraţie a nucleului 1,3,4-tiadiazolic substituit sînt redate prin vibraţiile de valenţă, de la 1 550—1 500 cm^{-1}, 1 425—1 370 cm^{-1} şi 1 270—1 210 cm^{-1}, în deplin acord cu datele din literatură.

Structura amidică se poate caracteriza prin vibraţiile —NH— de la 3 400—3 300 cm^{-1} şi CO de la 1 690—1 650 cm^{-1}.

Tabelul I

Absorbtivitățile molare specifice ale compușilor 1—9

Nr. crt.	Solvent: H_2O; $H_2O + CH_3OH$			Solvent: CH_3OH			pH	λ	A		λ	A		Nr. probei
	Conc. inițială			Conc. citită					n	sp		n	sp	
	g/25 ml	C°/₀₀	M	C°/₀₀	M	g/ml								
1	0,011704	0,4681	$9,990 \cdot 10^{-4}$	$0,0_2340$	$4,99 \cdot 10^{-5}$	$2,34 \cdot 10^{-5}$	0,5	261	0,46	19658				A
							5,5	261	0,44	18803				B
							12	263,1	0,45	19230				C
							CH_3OH	227,2	0,62	26595	261	0,32	13675	D
2	0,01201	0,4804	$9,953 \cdot 10^{-4}$	0,02402	$4,87 \cdot 10^{-5}$	$2,40 \cdot 10^{-5}$	0,5	261	0,45	18750				A
							5,5	261	0,45	18750				B
							12	263,1	0,38	15833				C
							CH_3OH	227,2	1,00	41666	261	0,60	25000	D
3	0,01242	0,4968	$1 \cdot 10^{-3}$	0,02484	$5 \cdot 10^{-5}$	$2,48 \cdot 10^{-5}$	0,5	261	0,50	20161				A
							5,5	261	0,50	20161				B
							12	263,1	0,62	25000				C
							CH_3OH	227,2	1,08	43548	261	0,68	27419	D
4	0,01242	0,9968	$1 \cdot 10^{-3}$	0,02482	$5 \cdot 10^{-5}$	$2,48 \cdot 10^{-5}$	0,5	261	0,48	19354				A
							5,5	261	0,48	19354				B
							12	263,1	0,60	24193				C
							CH_3OH	227,2	0,86	34677	261	0,50	20161	D
5	0,01278	0,5104	$9,99 \cdot 10^{-4}$	0,02550	$4,99 \cdot 10^{-5}$	$2,55 \cdot 10^{-5}$	0,5	261	0,54	21176				A
							5,5	261	0,50	19607				B
							12	263,1	0,62	24313				C
							CH_3OH	227,2	1,11	43137	261	0,72	28235	D
6	0,01276	0,5104	$9,99 \cdot 10^{-4}$	0,02550	$4,99 \cdot 10^{-5}$	$2,55 \cdot 10^{-5}$	0,5	261	0,48	18823				A
							5,5	261	0,48	18823				B
							12	263,1	0,58	22745				C
							CH_3OH	227,2	0,84	32941	261	0,48	18823	D
7	0,01312	0,5248	$1 \cdot 10^{-3}$	0,02624	$5 \cdot 10^{-5}$	$2,62 \cdot 10^{-5}$	0,5	261	0,50	19083				A
							5,5	261	0,54	20610				B
							12	263,1	0,60	22900				C
							CH_3OH	227,2	1,00	38167	261	0,58	22137	D
8	0,01312	0,5248	$1 \cdot 10^{-3}$	0,02624	$5 \cdot 10^{-5}$	$2,62 \cdot 10^{-5}$	0,5	261	0,54	20610				A
							5,5	261	0,54	20610				B
							12	263,1	0,62	23664				C
							CH_3OH	227,2	1,04	39694	261	0,62	23664	D
9	0,01365	0,5460	$1 \cdot 10^{-3}$	0,0273	$5 \cdot 10^{-5}$	$2,73 \cdot 10^{-5}$	0,5	261	0,28	10256				A
							5,5	261	0,55	20146				B
							12	263,1	0,40	14652				C
							CH_3OH	227,2	1,10	40293	261	0,64	23443	D

Densităţile optice maxime din U.V. de la 261 nm şi 263,1 nm se atribuie unor tranziţii $\pi-\pi^*$, de tip benzenoid din nucleul benzenic, care au suferit un efect batocrom datorită complexităţii moleculei.

BIBLIOGRAFIE

1. SANDSTRÖM I. — Recent Advances in the chemistry, 1,3,4-thiadiazoles, în Heterocyclic Chemistry, Academic Press, New York, Londra, 1968, *9*, 202.
2. GOERDELER I., OHM I., TEGTMEYER O. — *Chem. Ber.*, 1956, *89*, 1 634.
3. BAK B. şi colab. — *J. molec. Spectroscopy*, 1962, *9*, 225.
4. BAK B. şi colab. — *J. molec. Spectroscopy*, 1966, *9*, 283.
5. RAO C. N. R., VAN KATARAGHAVAN R. — *Canad. J. Chem.*, 1964, *42*, 63.
6. OŢELEANU D., DIMITRIU MARIA-AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1976, *24*, 3, 129—136.
7. OŢELEANU D., DIMITRIU MARIA-AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1977, *25*, 2, 69—74.
8. SANDSTRÖM J., WENNESBECK I. — *Acta chem. scand.*, 1966, *20*, 57.
9. OŢELEANU D., DIMITRIU MARIA-AGNES, ZUCHI GH. — *Farmacia (Buc.)*, — sub tipar.
10. KATRITZKY A. R. — Physical methods in heterocyclic chemistry, vol. II, *Academic Press*, New York, 1963, 232—234.
11. SBRANA G., GINAMMESCHI M. — *Spectrochim. Acta*, 1966, *22*, 517.
12. NAKANISHI KOJI — Infrared absorbtion spectroscopy practical, Tokyo, 1964, p. 216.
13. BAXTER AL. — *J. chem. Soc.*, 1955, *5*, 669.
14. POGANY I., BANCIU M. — Metode fizice în chimia organică, Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1972, 121.
15. AVRAM MARGARETA, MATTESCU GH. — Spectroscopia în infraroşu, Aplicaţii în chimia organică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1966, 498—500.
16. BELLAMY L. J. — The Infrared Spectra of Complex Molecules, Londra, 1959.

Articol intrat în redacţie la 3.III.1982.

Indicele de clasificare : 547.789.2 : 545.822/.823.

SUMMARY

D. Oţeleanu, Maria-Agnes Dimitriu, Gh. Zuchi — CONTRIBUTIONS TO THE SPECTRUM STUDY IN INFRARED AND ULTRAVIOLET LIGHT OF SOME 2-IMINO-[BIS 2,3-(2′,6′-DIMETHYLACETANILIDE)]-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIADIAZOLES

Spectrum study in infrared and ultraviolet light of 9 compounds of the 2-imino-[bis 2,3(2′,6′-dimethylacetanilide)]-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazole series showed the following :

The three modes of vibration of the substituted 1,3,4-thiadiazolenucleus are given by valence vibrations at 1550—1500 cm^{-1}, 1425—1370 cm^{-1} and 1270—1210 cm^{-1}, in agreement with the published data.

The amide structure may be characterized by —NH— vibrations at 3400—3300 cm^{-1} and CO vibrations at 1690—1650 cm^{-1}.

The maximum optical densities in ultraviolet light at 261 nm and 263.1 nm are attributed to $\pi-\pi^*$ transition of benzenoid type in the benzene nucleus that has suffered a bathochrome effect due to the complexity of the molecule.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Мария-Агнес Димитриу, Г. Зуки — ВКЛАД В СПЕКТРАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ I.R. И U.V. НЕКОТОРЫХ 2-ИМИНО [БИС 2,3-(2',6'-ДИМЕТИЛАЦЕТАНИЛИДО)] — 5-R-МЕРКАПТО — 1,3,4:ТИАДИАЗОЛОВ

В результате спектрального исследования в I.R. и U.V. произведенного на 9 соединениях из серии 2-имино бис 2,3—(2'6,-диметилацетанилидо) — 5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазолов мы пришли к следующим выводам:

Три способа вибрации замененного 1,3,4-тиадиазолового ядра показаны в валентностных вибрациях от 1550 — 1500 $см^{-1}$, 1 425 370 $см^{-1}$ и 1 270 210 см, в полном соответствии с данными литературы.

Амидиновая структура может характеризоваться вибрациями -NH-от 3 400—3 300 $см^{-1}$ и CO от 1 690 — 1 650 $см^{-1}$.

Максимальныя оптическая плотность в U.V. от 261 nm и 263,1 nm происходит за счет транзиций $\pi-\pi^*$, типа бензоноида в бензоновом ядре, которые находились под батохромным эффектом, благодаря комплексности молекулы.

REFERATE

EXPUNERE LA METALE GRELE: LIMITE RECOMANDATE ALE EXPUNERII PE PLAN SANITAR. Rapport techniques NO 647, O.M.S. Geneva, 1980, p. 130

Un obiectiv esenţial al programelor de medicina muncii constă în prevenirea leziunilor care ar rezulta în urma expunerii la agenţi nocivi prezenţi în mediul de muncă. În acest scop se urmăreşte stabilirea limitelor de expunere la substanţe dăunătoare, fără a avea un efect nefast. Limitele stabilite variază de la o ţară la alta, însă sînt bazate pe date ştiinţifice.

Raportul O.M.S. abordează în special probele referitoare la cadmiu, plumb, mangan şi mercur (elementar şi săruri minerale). Sînt stabilite limite ale acestor compuşi şi metaboliţilor lor în produse biologice. Pentru fiecare toxic în parte sînt descrise sursele, mecanismul de acţiune, toxicitatea, relaţia dintre expunere şi efectele asupra sănătăţii. Raportul face o distincţie între „expunere-efect" şi „expunere-reacţie", ambele exprimate în termeni cantitativi. După fiecare capitol este inserată bibliografia.

Lucrarea se încheie cu concluzii şi recomandări viitoare şi prezintă interes pentru personalul care lucrează în domeniile: medicina muncii, igiena mediului ambiant, laboratoare de toxicologie, centre antiepidemice şi de sănătate publică.

I. Popa

ACIDOZA METABOLICĂ ÎN INTOXICAŢII, **H. Bierbach, H. Schuster,** Notfallmedizin, 1980, 6, 54

Acidoza rezultă prin perturbarea echilibrului acido-bazic în organism. Ea poate fi produsă de substanţe ca atare, prin unul dintre metaboliţii ei, sau prin cumulare de acid lactic. Pentru unele substanţe nu se cunoaşte încă formarea acidozei (ex. hidrazida acidului izonicotinic, cicutoxina etc.). Decesul este adesea corelat cu acest fenomen.

Metanolul, prin acidul formic format, sau etilenglicolul, prin acidul glicolic şi oxalic, produc acidoza metabolică. Intoxicaţiile cu etanol, salicilat, acid cianhidric, ca şi oxidul de carbon, produc o acumulare de acid lactic. Acidoza lactică are acţiune secundară la folosirea biguanidinelor.

I. Popa

Evaluarea cantitativă a calciului difuzibil din săruri de calciu în asociere cu vitamine hidrosolubile şi diferite substanţe auxiliare *

Adriana Popovici, Virginia Iancu

Facultatea de farmacie, Tg. Mureş

REZUMAT

Pentru elaborarea formulei de preparare a unui sirop cu vitaminele : B_1, B_2, B_6, C, PP, A, D_3, E şi săruri de calciu, s-a urmărit influenţa substanţelor active şi auxiliare asupra cedării calciului, prin metoda dializei. Din 4 săruri de calciu (gluconolactat de calciu, lactat, gluconat şi pantotenat de calciu), cantitatea maximă de calciu difuzibil este furnizată de asocierea simultană a gluconolactatului de calciu cu pantotenatul de calciu.

În amestecuri binare ale gluconolactatului de calciu cu diferite vitamine, se obţin cantităţi mărite de calciu difuzat, în prezenţa vitaminelor B_6, C şi D_3 şi cantităţi reduse, în prezenţa vitaminelor B_1, B_2 şi PP. Dintre cele 3 săruri de calciu, se obţin cantităţi mărite de calciu total difuzat din amestecurile complexe polivitaminate, în prezenţa gluconolactatului de calciu. Substanţele macromoleculare (alcool polivinilic, carboximetilceluloză sodică) mediază cedarea, în timp ce tween-ul 20 o inhibă ca şi cantităţile mari de edulcoranţi uzuali.

Calcium

Vitamine

Se cunosc puţine preparate complexe lichide cu conţinut de vitamine hidrosolubile şi săruri de calciu pentru uz pediatric, motiv pentru care am abordat într-un studiu complex posibilitatea asocierii unor vitamine uzual recomandate în profilaxie şi tratament (vitamina A, B_1, B_2, B_6, PP, C, D_3) cu diferite săruri organice de calciu.

Alături de preparatele solide polivitaminate şi a unor preparate calcice solide mai frecvent utilizate în arsenalul terapeutic, utilizarea sub formă de sirop a acestor asocieri diversifică gama de produse destinate terapiei infantile oferind un preparat cu o bună disponibilitate, stabilitate, plăcut la gust şi uşor de administrat la copii (6).

---

* Lucrare prezentată la Sesiunea anuală de valorificare a cercetării ştiinţifice a Centrului de cercetări medicale al Academiei de ştiinţe medicale, Tg. Mureş, 28 martie 1981.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Material şi metode

În vederea realizării unui sirop complex stabil s-au cercetat următoarele aspecte : *a*) selecţionarea sărurilor de calciu ionizabile ; *b*) influenţa unor vitamine hidrosolubile asupra cedării ionului de calciu din săruri organice ; *c*) asocierea diferitelor săruri organice de calciu cu amestecuri complexe de vitamine ; *d*) modificarea difuzibilităţii ionului de calciu din săruri organice de calciu în prezenţa de substanţe auxiliare.

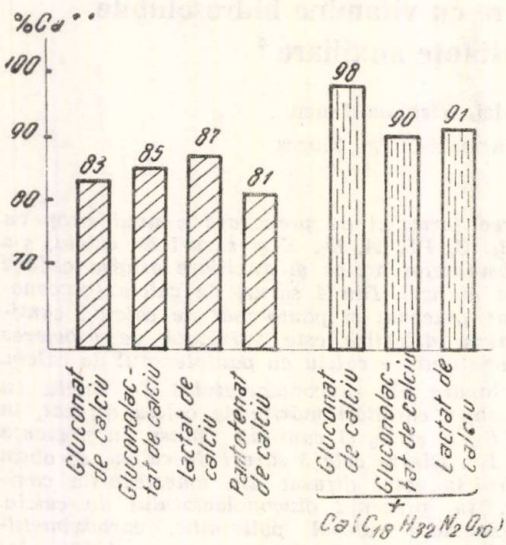


Fig. 1 — Valori medii ale calciului total difuzibil, din soluţii conţinînd săruri de calciu şi în amestec cu pantotenat de calciu.

a) *Selecţionarea ionilor de calciu.* Dintre sărurile de calciu cu valoare terapeutică recunoscută (2, 3) s-au utilizat :

— gluconatul de calciu 1% ;
— gluconolactatul de calciu 1% ;
— lactatul de calciu 1% ;
— pantotenatul de calciu 0,10%.

S-au studiat sărurile de mai sus comparativ, pentru alegerea sării de calciu care furnizează maxima cantitate de calciu difuzibil.

Cele 4 substanţe s-au luat în lucru singure în soluţie apoasă şi în amestecuri binare cu pantotenat de calciu, în concentraţie 0,1%.

S-a utilizat metoda dializei pentru aprecierea cantităţilor de calciu difuzate la 1, 3, 24 şi 43 de ore, urmărindu-se cantitatea de calciu eliberată în aceste intervale. Se constată ca maximă cantitatea difuzată, determinată prin metoda complexonometrică (6) provenită din lactatul de calciu în proporţie de 87%, apoi din gluconolactat de calciu 85%, gluconatul de calciu 80% şi pantotenatul de calciu 81%. Asocierea cu pantotenat de calciu duce la valori mărite faţă de martor : lactat de pantotenat de calciu 91%, gluconolactat de calciu + pantotenat 90%. Pantotenatul de calciu mediază cedarea suplimentară a ionilor de calciu din sărurile organice, ceea ce dovedeşte utilitatea folosirii concomitente a acestora (fig. 1).

Acest studiu a permis selecționarea gluconolactatului de calciu ca furnizor de ioni de calciu în preparatele complexe.

b) *Influența unor vitamine hidrosolubile asupra cedării ionului de calciu din gluconolactatul de calciu.* S-au asociat în amestecuri binare gluconolactatul de calciu în proporție de 1% cu vitamine hidrosolubile în diferite concentrații (vitaminele : B_1, B_2, B_6, C, PP, A, D_3) în soluție apoasă.

S-a apreciat dinamica de difuziune a Ca^{2+} după 1, 3, 24 și 43 de ore.

Așa cum reiese din tabelul I, cantitatea maximă de Ca^{2+} este reprezentată de asocierea cu vitamina D_3, B_6 și C, iar la asocierea cu vitamina B_1, B_2, PP și A se observă o scădere a cantității totale de calciu difuzibil (fig. 2).

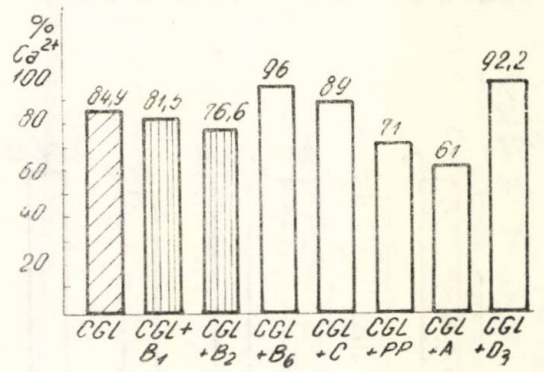


Fig. 2 — Cantitatea de calciu eliberată din amestecuri în soluții ale gluconolactatului de calciu cu diferite vitamine hidrosolubile.

Urmărind dinamica de cedare, s-a observat că după 1 oră cantitățile sînt identice cu excepția vitaminei D_3. Viteza de dializă este constantă în timp, iar după 43 de ore se constată diferențe în cantitatea de calciu cedată în raport cu vitaminele asociate.

Tabelul I

Dinamica de cedare a Ca^{2+} din amestecuri binare cu vitamine hidrosolubile

Substanța supusă dializei	Cantitatea cîntărită (g)	Cantitatea dializată după :							
		1 oră		3 ore		24 de ore		43 de ore	
		mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
CGL	0,1004	21,5	21	43	43	65,4	65	85	84,9
CGL + vit. B_1	0,0997	20,5	20	41	41	60,6	60	81,2	81,5
CGL + vit. B_2	0,0998	20,5	20	42	42	56,4	56	76,5	76,6
CGL + vit. B_6	0,0999	21,5	21	48,7	48	77,8	77	96,4	96
CGL + vit. C	0,1001	20,6	20	47,8	47	70,3	70	89,4	89
CGL + vit. PP	0,1000	20,6	20	41,2	41	52,2	52	71,3	71
CGL + vit. A	0,0995	20,6	20	33,6	33	42,7	42	61,2	61
CGL + vit. D_3	0,9994	11,49	11	30,3	30	75	76	96,9	97,2

CGL = gluconolactat de calciu

c) *Asocierea sărurilor de calciu organice cu amestecuri complexe de vitamine.* Deoarece se observă o diferenţă în cedarea calciului în raport cu natura sării de calciu şi a vitaminelor prezente, s-a testat capacitatea de cedare din amestecuri complexe polivitaminate cu 3 săruri diferite de calciu, constatîndu-se efectele compensatoare ale vitaminelor. Are loc o creştere a cantităţii de calciu difuzibil, în special la gluconolactat de calciu şi lactat de calciu comparativ cu sistemele binare. Diferenţele mari faţă de combinaţiile binare sînt şterse, se obţin valori apropiate datorită compensării efectelor diferitelor vitamine (tabelul II, fig. 3).

d) *Modificarea difuzibilităţii ionului de Ca^{2+} din săruri organice de calciu în prezenţa unor substanţe auxiliare.* Prin asocierea sărurilor organice de calciu cu diferite substanţe macromoleculare ca : alcool poli-

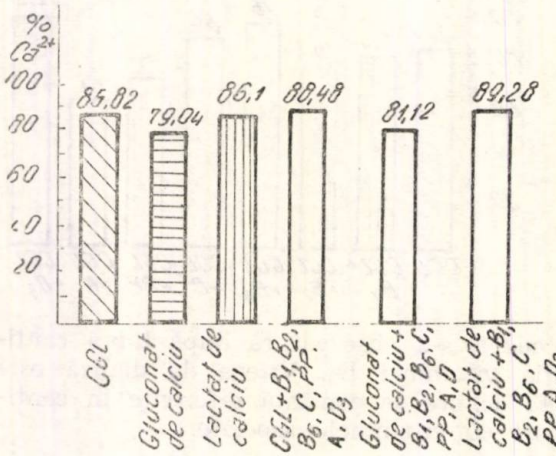


Fig. 3 — Cantitatea totală de calciu difuzată din soluţii conţinînd diferite săruri de calciu asociate cu amestecuri complexe de vitamine.

Tabelul II

Asocierea diferitelor săruri de calciu cu amestecuri complexe de vitamine

Substanţa supusă dializei	Cantitatea cîntărită (g)	Cantitatea dializată		Cantitatea nedializată	
		g	%	g	%
Gluconolactat de calciu + vit. B_1, B_2, B_6, C, PP, A, D_3	1,0013	0,8860	88,48	0,1153	11,52
Gluconat de calciu + vit. : B_1, B_2, B_6, C, PP, A, D_3	1,001	0,8121	81,12	1,1889	18,88
Lactat de calciu + vit. : B_1, B_2, B_6, C, PP, A, D_3	1,0006	0,8954	89,48	0,1052	10,52
Gluconolactat de calciu — martor	1,000	0,8582	85,82	0,1418	14,18
Gluconat de calciu — martor	1,0009	0,7912	79,04	0,2097	20,96
Lactat de calciu — martor	1,001	0,8619	86,1	0,1391	13,19

vinilic 20%, carboximetilceluloză sodică (2%) sau tween 20 (1,5%) s-au constatat următoarele : alcoolul polivinilic şi carboximetilceluloza avantajează transferul calciului, iar tweenul 20 care duce la valori mai scăzute (tabelul III, fig. 4).

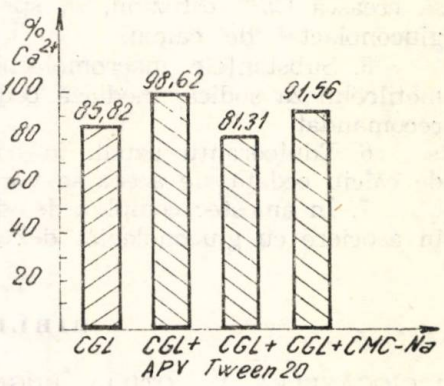


Fig. 4 — Modificarea difuzibilităţii ionului de calciu din soluţii conţinînd săruri organice de calciu în prezenţa unor substanţe auxiliare (APV = alcool polivinilic ; CMC —Na = carboximetilceluloză sodică, CGL = gluconolactat de calciu).

În tehnologia de preparare se utilizează şi edulcoranţi ca zahăr, glucoză, care în concentraţii mari (30%) diminuează cantitatea de Ca^{2+} cedat, iar în concentraţii mai mici nu o influenţează, după cum reiese din tabelul III.

Tabelul III

Modificarea difuzibilităţii ionului de calciu din săruri organice de calciu în prezenţa unor substanţe auxiliare

Substanţa supusă dializei	Cantitatea cîntărită (g)	Cantitatea dializată		Cantitatea nedializată	
		g	%	g	%
CGL + APV	1,0044	0,9906	98,52	0,0138	1,48
CGL + Tween 20	1,008	0,8197	81,31	0,1883	18,69
CGL + CMC – Na 2%	1,000	0,9156	91,56	0,0844	8,44
CGL – martor	1,000	0,8582	85,82	0,1418	14,18
CGL + glucoză	0,0995	0,0050	5	0,0094	95
CGL+ zahăr	0,1022	0,0032	3,1	0,0099	96,9

CGL = gluconolactat de calciu

CONCLUZII

1. În preparatele lichide polivitaminate se recomandă utilizarea dintre sărurile de calciu, a gluconolactatului de calciu 1%, prezentînd avantajul unei bune solubilităţi şi oferind maxima cantitatea de calciu difuzibil.

2. Asocierea gluconolactatului de calciu cu pantotenat de calciu asigură rezultate superioare.

3. Gluconolactatul de calciu asociat cu diferite vitamine hidrosolubile conduce la o cedare apreciabilă a calciului în prezenţa vitaminelor D_3, B_6 şi C iar cu vitaminele B_1, B_2, PP cedarea e inhibată, faţă de martor.

4. Asocierile sărurilor de calciu cu un complex polivitaminat fac să crească Ca^{2+} difuzibil, în special în soluţiile vitaminelor conţinînd gluconolactat de calciu.

5. Substanţele macromoleculare ca : alcoolul polivinilic, carboximetilceluloza sodică, mediază cedarea calciului iar tweenul 20 nu este recomandat.

6. Edulcoranţii uzuali în concentraţii mari diminuează cantitatea de calciu cedată, de aceea se vor utiliza în cantităţi mai reduse.

7. În amestec complex de vitamine, cedarea calciului este maximă în asociere cu gluconolactat de calciu, comparată cu alte săruri.

BIBLIOGRAFIE

1. CIOCĂNELEA V., OTILIA BUGNARIU, ADRIANA POPOVICI, VIORICA FILIPAŞ, A. RUB SAIDAC, I. TOMOIOAGA — Granulate expandate cu săruri minerale de calciu şi fosfor, vitamina C şi D_2. *Farmacia (Buc.)*, 1968, 7.
2. DASCĂLU RODICA, LIVIU GOZARIU — Calciul în organismul uman, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975.
3. DRAGOMIR C. T. — Rolul calciului în reglarea proceselor celulare. În : Simpozionul naţional de biofizică, vol. XV, Craiova, 5—6 mai 1981.
4. GEORMĂNEANU M. — Pediatrie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1978.
5. MALECKI F., STAROSCIK R., ZIETEK J. — Zur Komplexbildung in Calcium preparate, Die Pharmazie, 1978, 2/3, 98—99.
6. POPOVICI ADRIANA, ROGOŞCĂ MARIA, HORTENSIA BIRĂU, IANCU VIRGINIA — Selecţionarea sărurilor de calciu din preparatele complexe polivitaminate", în : Simpozionul „Cercetări noi în domeniul medicamentului", Tg. Mureş, 18.XI.1978.
7. ROMAN LIVIU, OCTAVIAN BÎRZU — Implicaţii biomedicale ale combinaţiilor complexe, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1979.
8. LOUIS VIDAL — Dictionnaire Vidal, Paris, 1965.

Articol intrat în redacţie la 18.VII.1981

Indicele de clasificare : 615.739.12—015.2 : 615.356.

SUMMARY

Adriana Popovici, Virginia Iancu — QUANTIFICATION OF DIFFUSIBLE CALCIUM IN CALCIUM SALTS ASSOCIATED WITH HYDROSOLUBLE VITAMINS AND DIFFERENT AUXILLIARY SUBSTANCES

In order to establish a formula for the preparation of a syrop with vitamins B_1, B_2, B_6, C, PP, A, D_3, E and calcium salts, the influence of active and auxilliary substance on calcium release was studied by dialysis. Of the four calcium salts : calcium gluconolactate, lactate, gluconate and pantothenate, the maximum amount of diffusible calcium is furnished by simultaneous association of calcium gluconolactate with calcium pantothenate.

In binary mixtures of calcium gluconolactate with different vitamins, greater amounts of diffused calcium is obtained in the presence of vitamins B_6, C and D_3, and reduced amounts in the presence of vitamins B_1, B_2 and PP. Increased amounts of total diffused calcium is obtained from complex polyvitamin mixtures in the presence of calcium gluconolactate. Macromolecular substances (polyvinyl alcohol, sodium carboxymethylcellulose) mediate calcium release, whereas tween 20 inhibits it, as well as large amounts of the common sweeteners.

Modificări morfologice la nivelul glandelor suprarenale sub acțiunea extractului de Xanthium species

P. Petcu, E. Bordaș, Ecaterina Andronescu
Institutul de medicină și farmacie și Institutul de igienă și sănătate publică, Cluj-Napoca

REZUMAT *Pe șobolani albi s-a studiat acțiunea extractului* de Xanthium species, *administrat intramuscular, în doze de 0,5 ml din soluția de 20%, asupra glandelor suprarenalei și prostatei.*

După 21 de zile de administrare s-a obținut atrofia prostatei, manifestat prin scăderea semnificativă a greutății, cu modificări histologice, care confirmă această scădere, concomitent cu scăderea greutății glandelor suprarenale, cu îngustarea zonelor reticulare și glomerulare.

Rezultatele obținute pledează pentru o relație între prostată și suprarenală, în special între zona reticulară, locul secreției hormonilor sexuali suprarenali.

Prin îngustarea zonei glomerulare, sub acțiunea extractului de Xanthium species *se poate explica creșterea K+ în ser, electrolit protector la nivelul miocardului.*

Extracte — *Prostată*
Glandulae suprarenalis — *Experiment*

Într-o lucrare anterioară, am pus în evidență atrofia prostatei la șobolani, manifestată prin scăderea greutății și prin atrofia stromei, sub acțiunea extractului de *Xanthium species*, administrat sub formă injectabilă (5). Pe lîngă o acțiune directă asupra prostatei, extractul de *Xanthium species* mai poate avea și o acțiune indirectă asupra acestui organ.

Avînd în vedere datele din literatură, conform cărora după castrare cobaii prezintă hipertrofia suprarenalei, prostatei și a veziculei seminale (4), iar la șoareci sub acțiunea testosteron-propionatului toate zonele din suprarenală se îngustează (7), în lucrarea de față ne-am propus să urmărim modificările morfologice ale glandelor suprarenale sub acțiunea extractului de *Xanthium species*.

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele s-au efectuat pe 40 de șobolani albi, masculi, cu greutatea corporală inițială de 232,6 g, ținuți în condiții de vivarii.

Extractul de *Xanthium species* s-a administrat zilnic intramuscular, timp de 21 de zile în doze de 0,5 ml din soluția de 20%.

După sacrificare și prelevare, suprarenalele și prostata au fost cîntărite, iar greutatea lor raportată la 100 g greutate corporală. Suprarenalele au fost fixate în formol 10%, incluse în parafină și secțiuni de 7 microni, colorate cu hematoxilină-eozină.

Determinarea lărgimii zonei glomerulare și reticulare, precum și a diametrelor nucleare ale celulelor din aceste zone s-a efectuat cu ajutorul micrometrului ocular, după metoda Palkovits (8).

Elementele Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+} din ser au fost determinate la fiecare animal, prin metoda spectrofotometrică de absorbție atomică, cu un aparat Elmer-Perkin 300.

REZULTATE

Animalele de experiență au suportat bine tratamentul aplicat timp de 3 săptămîni, cu extract de *Xanthium species.*

Greutatea suprarenalelor, lărgimea zonei glomerulare, reticulare și diametrale nucleare din aceste zone, precum și greutatea prostatei, sînt prezentate în tabelul I.

Așa cum reiese din tabel, după 21 de zile, la lotul tratat cu extract de *Xanthium species*, sub formă injectabilă, greutatea prostatei a prezentat valori semnificative — scăzute, față de valorile găsite la lotul martor, netratat (119,5 mg/100 g, față de 142,5 mg/100 g).

Concomitent cu aceste modificări și greutatea suprarenalelor a prezentat scădere semnificativă față de greutățile găsite la lotul martor, netratat (6,91 mg/100 g, față de 9,45 mg/100 g).

Lărgimea zonei glomerulare în suprarenalele animalelor tratate a prezentat o îngustare semnificativă ($55,6 \pm 4,2$ u, față de $80,1 \pm 3,7$ u), concomitent cu îngustarea zonei reticulare ($165,5 \pm 16,9$ u, față de $301,0 \pm 21,5$ u) (tabelul I și fig. 1, 2, 3, 4).

Paralel cu aceste modificări și diametrele nucleare au prezentat scăderi semnificative în aceste zone.

Rezultatele analizelor spectrofotometrice de absorbție atomică, privind concentrația electroliților din ser sînt prezentate în tabelul II. Sub acțiunea extractului de *Xanthium species*, Na^+ și Ca^{2+} în ser au rămas nemodificate, cu creșterea semnificativă a K^+ și Mg^{2+}.

DISCUȚII

În carcinomul de prostată echilibrul hormonal androgen și oestrogen joacă un rol important (1, 2). În terapia acestei boli, pe lîngă prostatectomie și tratamentul hormonal se aplică, printre altele, orhiectomia, suprarenalectomia și iradierea suprarenalelor, pentru a reduce funcția acestora.

De fapt, toate tratamentele adresate cancerului de prostată realizează un efect antiandrogen (2, 9).

În adenomul de prostată, care apare la o anumită vîrstă (în jur de 50 de ani) scade secreția hormonilor androgeni cu creșterea relativă a hormonilor oestrogeni, existînd și în acest caz un dezechilibru hormonal (1).

Tabelul I

Greutatea prostatei, suprarenalelor, lărgimea zonelor reticulare şi glomerulare şi diametrul nuclear din aceste zone, sub acţiunea extractului de Xauthium species

Lotul	Nr. animale	Greutatea animalelor —g—	Greutatea prostatei mg/100	Greutatea suprarenalei mg/100	Zona glomerulară		Zona reticulară	
					lărgimea μ	diametrul nuclear μ	lărgimea μ	diametrul nuclear μ
I Martor netratat	10	230,2	142,5 ± 6,5	9,45 ± 0,9	80,1 ± 13,7	6,0 ± 0,2	301,0 ± 21,5	6,2 ± 0,7
II Tratat cu extract de *Xanthium species*	30	235,0	119,5 ± 5,8*	6,91 ± 1,1*	55,6 ± 14,2*	5,5 ± 0,3*	165,5 ± 16,9*	5,3 ± 0,6*

* = scădere semnificativă, faţă de martor

Tabelul II

Acţiunea extractului de Xanthium species administrat intramuscular timp de 21 zile asupra electroliţilor din ser

Lotul	Nr. animale	Na+ mg%	K+ mg%	Ca++ mg%	Mg++ mg%
I Martor netratat	10	365 ± 10,2	18,3 ± 3,1	11,3 ± 0,8	2,17 ± 0,1
II Tratat cu extract de *Xanthium species*	30	378 ± 8,7	28,4 ± 2,4*	11,8 ± 0,5	2,81 ± 0,2*

* = creştere semnificativă faţă de martor

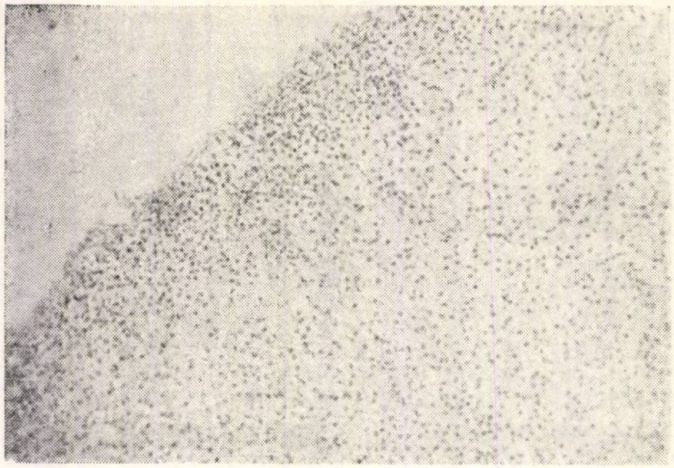


Fig. 1 — Suprarenală la şobolan martor, netratat. Stratul glomerular fără modificări. Coloraţia hematoxilină-eozină, × 100.

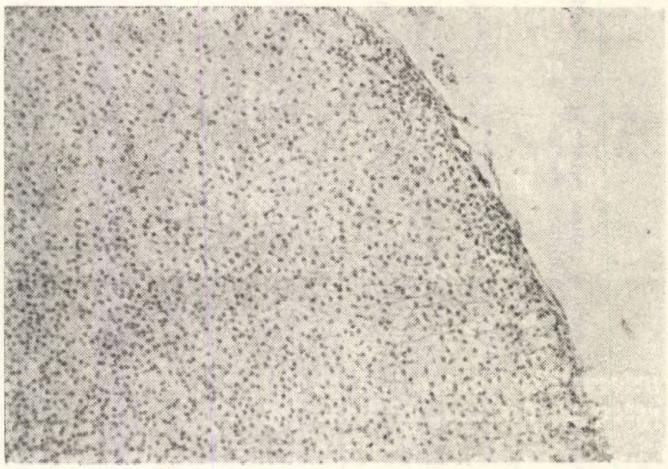


Fig. 2 — Suprarenală la şobolan tratat cu extract de *Xanthium species*. Îngustarea stratului glomerular. Coloraţie hematoxilină-eozină, × 100.

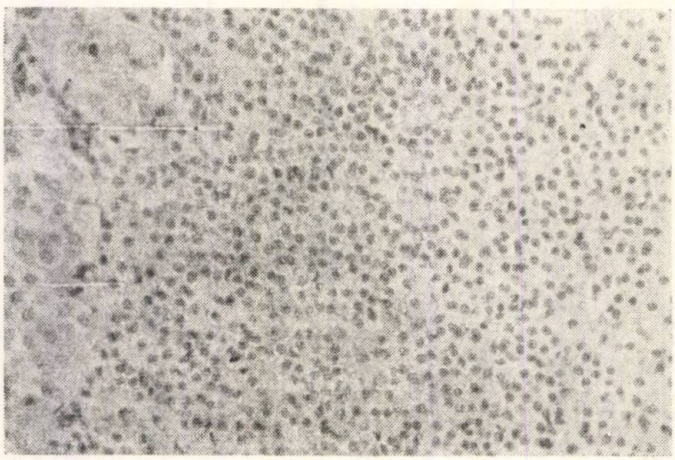


Fig. 3 — Suprarenală şobolan martor, netratat. Stratul reticular fără modificări. Coloraţie hematoxilină-eozină, × 100.

Din cauza acestui dezechilibru se aplică tratamentul cu hormoni androgeni, pe lîngă intervenţia chirurgicală (3, 6). Rezultatele bune obţinute după orhiectomie, precum şi lipsa adenomului de prostată la eunuci pune în prim plan rolul pe care îl au hormonii androgeni şi în adenomul de prostată (3).

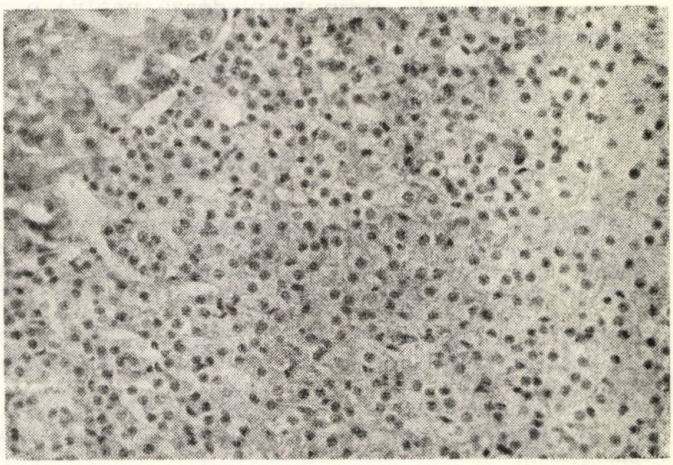


Fig. 4 — Suprarenală şobolan tratat cu extract de *Xanthium species*. Îngustarea stratului reticular, cu scăderea numărului de celule. Coloraţie hematoxilină-eozină, × 200.

Avînd în vedere faptul că în experienţele noastre zona reticulară, care este locul formării hormonilor sexuali, pe lîngă glandele sexuale, a prezentat modificări care arată o hipofuncţie (îngustare şi scăderea diametrelor nucleare ale celulelor din această zonă), concomitent cu atrofia accentuată a prostatei, pledează pentru o interrelaţie între aceste 2 organe.

La şoarecii castraţi, injecţiile de extract de corticosuprarenală, provoacă evoluţia puberă a prostatei. La bolnavii suferinzi de adenom de prostată se observă o uşoară creştere în greutate a suprarenalei. Scăderea hormonilor sexuali secretaţi de zona reticulară poate avea o influenţă favorabilă asupra adenomului de prostată.

Faptul că după castrare animalele de experienţă prezintă hiperplazie la nivelul suprarenalei şi prostatei, arată — probabil — că reacţia acestor organe este asemănătoare şi faţă de lipsa androgenilor de origine testiculară, la o vîrstă înaintată. În experienţele noastre, sub acţiunea extactului de *Xanthium species* administrate intramuscular, cele 2 organe (suprarenala şi prostata) au prezentat modificări în sensul unei atrofii : atrofia prostatei, manifestată prin scăderea greutăţii şi hipofuncţie la nivelul zonei reticulare, locul formării hormonilor sexuali de origine suprarenală.

Modificările observate la nivelul zonei glomerulare în sensul unei îngustări cu scăderea diametrelor nucleare ale celulelor din această zonă, sub acţiunea administrării extractului de *Xanthium species*, pot explica modificările electroliţilor, în special a K^+ care a prezentat o creştere semnificativă în ser, concomitent cu creşterea electrolitului principal intracelular Mg^{2+}. Aceasta este, probabil, o acţiune antialdosteronică de tip spironolactonic, de reţinere a K^+, fără să producă o eliminare crescută de Na^+ cu pierdere de apă.

CONCLUZII

— Sub acţiunea etxractului de *Xanthium species*, administrat intramuscular, în doze de 0,5 ml din soluţia de 20%, la şobolani albi, după 21 de zile s-a obţinut atrofia prostatei, concomitent cu scăderea activităţii zonei glomerulare şi reticulare din suprarenală.

— Modificările obţinute pledează pentru o relaţie dintre prostată şi suprarenală.

— Modificările la nivelul zonei glomerulare, sub acţiunea extractului de *Xanthium species*, pot explica reţinerea K^+ în sînge.

BIBLIOGRAFIE

1. BABICS A. — Urologia, Medicina Kiadó, Budapesta, 1968.
2. CHIRICUŢĂ I., GAVRILESCU T. H. — Hormonoterapia şi chimioterapia în cadrul tratamentului complex al cancerului de prostată. Cancerul — Chimioterapie, materiale documentare şi îndrumare metodologică, Cluj-Napoca, 1978, 337.
3. ENDES P. — Pathologia, vol. II, Medicina Kiadó, Budapesta, 1972.
4. JULESZ M. KOVÁCS K. — Endocrin betegségek gyógyitása és elmé leti alapjai, Akadémiai Kiadó, Budapesta, 1966.
5. PETCU P., BORDAŞ E., ANDRONESCU ECATERINA — Acţiunea extractului de *Xanthium species* asupra prostatei la şobolani albi, sub tipar la *Farmacia (Buc.)*.
6. PROCA E. — Diagnosticul cancerului de prostată, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
7. SELYE H. — *J. Endocr.*, 1961, *1*, 208.
8. RIGÓ A., HORVÁTH SZ. — *Kisér. Orvostud.*, 1962, *4*, 235.
9. SCOTT W. W. — Rationale and results of primary endocrine therapy in patients with prostatic cancer. *Cancer (Philad.)*, 1973, *32*, 119.

Articol intrat în redacţie la 28.VII.1981

Indicele de clasificare : 615.361.45—06 : 616.65—092.9.

SUMMARY

P. Petcu, E. Bordaş, Ecaterina Andronescu — MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE ADRENALS UNDER THE ACTION OF *XANTHIUM EXTRACT*

A study was carried out on white rats concerning the action of *Xanthium pennsylvanicum* (cocklebur) extract, administered by intramuscular route in 0.5 ml doses in a 20% solution, on the adrenals and prostate.

After 21 days administration atrophy of the prostate was observed manifested by a significant decrease in weight with histologic changes that confirmed it, and concomitant loss of weight of the adrenals, with narrowing of the reticular and glomerular zones.

The results obtained lend support to a relationship between the prostate and adrenals, especially the reticular zone, site of secretion of the adrenal sex hormones.

Narrowing of the glomerular zone under the action of the *Xanthium* extract may account for the increase in serum K^+, protector electrolyte at myocardial level.

Extracția principiilor active din plante sub acțiunea ultrasunetelor. Nota I

Virginia Achimescu, C. Georgescu, Elena Ciobanu
Laboratorul de fizică, Facultatea de farmacie, București

Extracția prin ultrasonare a principiilor active din produse vegetale a constituit o preocupare constantă a laboratorului nostru, în ultimii ani, în vederea obținerii de hidrolizate de aminoacizi (1, 2, 3).

Literatura de specialitate recomandă această metodă de extracție ca fiind comodă, rapidă și eficientă (4, 5, 6).

În lucrarea de față prezentăm studiul acțiunii ultrasunetelor în extracția aminoacizilor din *Amaranthus retroflexus.*

Pentru producerea ultrasunetelor s-a folosit un generator piezoelectric de mare putere, cu o frecvență fixă de 1 MHz.

Iradierile s-au efectuat în cuve speciale din sticlă cu pereți dubli, cu termostatare la 25°C pentru a evita hidroliza termică.

Din același motiv, dar și pentru a preîntîmpina acțiunea distructivă a ultrasunetului, timpii de epunere au fost mici : 5′, 10′, 15′, 20′.

Cantități bine determinate din partea aeriană a produsului vegetal uscat și măcinat au fost supuse acțiunii ultrasunetelor în mediu apos și hidroalcoolic în perioade de timp diferite.

Izolarea și identificarea aminoacizilor rezultați din hidroliza ultrasonoră a proteinei vegetale din *Amaranthus retroflexus,* s-a efectuat cromatografic, folosind cromatografia ascendentă pe hîrtie după metoda Mathias. Ca suport s-a utilizat hîrtia Wattmann nr. 1, iar ca solvent de migrare : butanol, acid acetic, apă (4 : 1 : 5).

Prin revelare cu ninhidrină s-au evidențiat în partea aeriană 13 aminoacizi, care au fost identificați cu un amestec de aminoacizi martor (fig. 1).

Determinarea cantitativă a unui număr de 9 din acești aminoacizi s-a realizat densitometric prin metoda reemisiei, folosind dispozitivul R 45/0 al spectrofotometrului SPECOL, la lungimea de undă $\lambda = 434$ nm, impusă de coloratia violetă a spoturilor cromatografice.

Curentul dat de celula fotoelectrică a fost citit pe un instrument multiflex, cu sensibilitatea de 4.10^{-9} A/mm.

S-au realizat măsurători relative, luînd valoarea de referință I_0, reprezentînd curentul citit față de albul hîrtiei cromatografice.

Din relația

$$\frac{I_0 - I}{I_0} \sim C$$

a cărei linearitate este verificată pe un set de probe de concentrații diferite, se pot estima concentrațiile aminoacizilor rezultați sonolitic.

FIGURA

În tabelul I sînt prezentate valorile intensității fotocurentului pentru fiecare spot cromatografic și valoarea relativă a concentrației aminoacizilor corespunzători față de fenilalanină.

Rezultatele măsurătorilor densitometrice au fost transpuse pe o densitogramă, reprezentînd variația intensității fotocurentului față de traseul de migrare al fiecărui aminoacid.

În densitogramele din fig. 2 prezentăm un tablou sinoptic al variației concentrației aminoacizilor după diferiți timpi de iradiere.

Din calculele densitometrice (tabelul II) rezultă că timpul optim de expunere la acțiunea ultrasunetelor, pentru care randamentul de extracție este maxim, este de 5′. La iradieri mai îndelungate aminoacizii rezultați sonolitic sînt parțial distruși în cîmpul ultrasonor.

Patru din cei 13 aminoacizi obținuți cromatografic fiind în concentrație foarte mică se încadrează în limita erorilor aparatului și nu au putut fi determinați prin metoda folosită de noi.

În vederea creșterii eficienței randamentului de extracție s-au efectuat aceleași determinări în mediu cloroformic acid, bazic, dar rezultatele au fost nesatisfăcătoare și neconcludente.

Pentru a verifica ipoteza existenței în plantă a aminoacizilor liberi s-a efectuat o macerare în mediu hidroalcoolic timp de 15′. Analiza cromatografică a acestor probe a pus în evidență un aminoacid liber, nelegat într-o proteină vegetală la $R_f = 0{,}30$ corespunzînd glicinei.

CONCLUZII

— În urma hidrolizei sub acțiunea ultrasunetelor a proteinei vegetale din *Amaranthus retroflexus*, au fost evidențiați cromatografic 13 aminoacizi esențiali și neesențiali.

— Determinarea cantitativă a aminoacizilor rezultați s-a efectuat densitometric printr-o metodă pusă la punct de noi. Această metodă s-a dovedit a fi mai eficientă, în cazul de față, decît cea spectrofotometrică în U.V.

— Timpul optim de expunere la acțiunea ultrasunetelor pentru care se obține concentrația cea mai mare de aminoacizi este de 5′. La expuneri mai mari aceștia sînt parțial distruși în cîmpul ultrasonor.

— Este de reținut posibilitatea de valorificare a plantelor în scopuri terapeutice în vederea obținerii de hidrolizate de aminoacizi prin extracție ultrasonoră.

— Metoda se impune ca fiind comodă, rapidă și mai ales eficientă.

Tabelul I

Nr. crt	Aminoacid	$l(x^{10}-A)$			$C_{rel}\%$		
		5′	10′	15′	5′	10′	15′
1,	Histidină	65	68	—	0,26	0,15	—
2,	Arginină	63	65	68	0,33	0,26	0,15
3,	Asparagină	67	—	—	0,185	—	—
4,	Acid glutamic	50	61,5	62	0,82	0,39	0,37
5,	Glicină	63	63,5	64	0,33	0,31	0,29
6,	Metionină	53,5	69	69	0,68	0,10	0,10
7,	Leucină	60	65	—	0,44	0,26	—
8,	Tirozină	65	68,5	—	0,26	0,13	—
9,	Fenilalanină	65	68,5	—	0,26	0,13	—

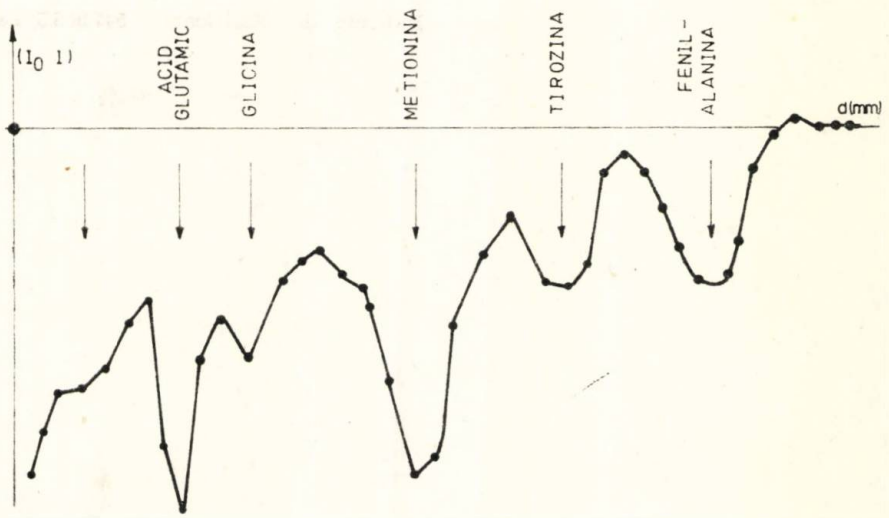


FIGURA 2

Tabelul II

Nr. crt.	Aminoacid	C(mg/100g subst.)		
		5′	10′	15′
1,	Histidină	0,86	0,50	—
2,	Arginină	1,10	0,86	0,50
3,	Asparagină	0,62	—	—
4,	Acid glutamic	2,66	1,30	1,23
5,	Glicină	1,10	1,04	0,93
6,	Metionină	2,19	0,33	0,33
7,	Leucină	1,47	0,86	—
8,	Tirozină	0,86	0,43	—
9,	Fenilalanină	0,86	0,43	—

BIBLIOGRAFIE

1. TUCHEL N., ACHIMESCU V., GEORGESCU C. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, *12*, p. 735—740.
2. TUCHEL N., ACHIMESCU V., GEORGESCU C. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, *8*, p. 449—452.
3. ACHIMESCU V., GEORGESCU C. — Congresul Internațional de științe farmaceutice, Roma, 1974.
4. FENN G., BELCASTRO P. F. — *J. Phys. Sci.*, 1963, *52*, 3, p. 340.
5. ELPINER I. E. — *Usp. sovrem. Biol.*, 1952, *34*, 2, p. 240.
6. ELPINER I. E. — *Zet. techn. fiz.*, 1951, *21*, p. 1 325.

Articol intrat în redacție la 21.XII.1981

Indicele de clasificare : 547.965.534.321.9.

Toxicitatea meprobamatului în asociere cu unele substanţe deprimante ale sistemului nervos central

Letiţia Popa, Lidia Popa, Marcela Teaha

Institutul de medicină şi farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

Meprobamatul, tranchilizant minor miorelaxant din clasa carbamaţilor, prezintă interes toxicologic datorită incidenţei crescute în urgenţele prin intoxicaţii şi în producerea unor efecte adverse, multe consecutive interacţiunilor ce pot să survină prin asociere cu alte medicamente.

Lucrarea cuprinde rezultatele unor cercetări referitoare la toxicitatea acută a meprobamatului la şoareci în asociere cu substanţe deprimante ale SNC (fenobarbital, diazepam, clorpromazin, etanol), precum şi asupra toxicităţii subacute la şobolani în asociere cu fenobarbital. Toxicitatea acută s-a apreciat prin letalitatea animalelor, iar toxicitatea subacută prin modificarea unor indicatori biochimici şi prin modificările histopatologice de la nivelul miocardului şi ficatului.

Prin experimentele efectuate s-a evidenţiat o creştere a toxicităţii meprobamatului, îndeosebi prin asociere cu fenobarbital şi etanol, ceea ce poate constitui un factor de mare risc mai ales în automedicaţie.

Meprobamat *Antagonismul medicamentelor*
Toxicitate *Antidepresive*

Un factor de mare risc al terapiei prin asociere de medicamente cu acţiune la nivelul sistemului nervos central (SNC) îl constituie apariţia unor efecte toxice prin interacţiunile ce pot să survină. Literatura de specialitate semnalează în acest sens, îndeosebi acţiunea de potenţare a efectelor medicamentelor deprimante ale SNC (1—5).

Între medicamentele tranchilizante un loc însemnat îl ocupă agenţii de blocaj polisinaptici din clasa carbamaţilor cu reprezentantul lor Meprobamatul ; avînd acţiune anxiolitică, tranchilizantă şi miorelaxantă are o largă întrebuinţare în terapeutică. Sub aspect toxicologic meprobamatul prezintă interes datorită incidenţei crescute în urgenţele prin intoxicaţii şi în producerea unor efecte adverse, multe consecutive asocierii cu alte medicamente.

Cu toate că există o documentaţie satisfăcătoare referitoare la toxicitatea meprobamatului, sînt puţine studiile privind efectele sale nocive apărute în urma asocierii cu alte medicamente. Pentru evaluarea toxicităţii meprobamatului în asociere cu unele substanţe deprimante ale

SNC, s-a studiat toxicitatea acută la șoareci a meprobamatului (M) asociat cu fenobarbital (F), diazepam (D), clorpromazin (C) și etanol (E), precum și toxicitatea subacută la șobolani în asociere cu F.

MATERIAL ȘI METODĂ

Experimentele acute s-au efectuat pe loturi de cîte 10 șoareci, cu greutatea medie de 22,3 g. După verificarea valorii DL_{50} pentru fiecare substanță, s-au administrat prin sondă gastrică fracțiuni din DL_{50} a M cuprinse între 1/6 DL_{50} — 1/2 DL_{50}, iar după un interval de 10—15 minute, fracțiuni din DL_{50} ale substanței asociate. Suma fracțiunilor din DL_{50} administrate a fost cuprinsă între 0,30—1. Concomitent s-au administrat fracțiunile respective separat la loturi martor. Toxicitatea s-a apreciat prin gravitatea simptomatologiei manifestate și prin letalitate.

Experimentul subacut s-a efectuat pe trei loturi de șobolani de cîte 8 animale, cu greutatea medie de 151 g : la un lot s-a administrat M în doze apropiate de 1/5 DL_{50}, la al doilea, M asociat cu F, ambele în fracțiuni apropiate de 1/10 DL_{50}, lotul trei fiind martor. Administrarea s-a făcut zilnic, pe cale orală cu sonda, timp de 10 zile. Toxicitatea s-a apreciat prin letalitate, prin modificarea unor indicatori biochimici ai funcției hepatice (TGP, TGO, colinesterază, fosfataza alcalină (6) și prin modificările histopatologice de la nivelul ficatului și miocardului.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele experimentărilor acute sînt prezentate în tabelul I și diagrama din fig. 1.

Tabelul I

Nr. lot	Dozele administrate mg/șoarece	Fracțiunile din DL_{50}	Suma fracțiunilor din DL_{50}	Letalitatea %
1	10 mg M	1/2 DL_{50}M	0,50	10
2	10 mg M + 8,0 mg D	1/2 DL_{50}M+1/2 DL_{50}D	1,00	100
3	10 mg M + 5,3 mg D	1/2 DL_{50}M+1/3 DL_{50}D	0,83	80
4	10 mg M + 2,5 mg F	1/2 DL_{50}M+1/2 DL_{50}F	1,00	100
5	10 mg M + 2,0 mg F	1/2 DL_{50}M+2/5 DL_{50}F	0,70	100
6	10 mg M + 0,5 mg C	1/2 DL_{50}M+1/2 DL_{50}C	1,00	100
7	10 mg M + 60 mg E	1/2 DL_{50}M+1/3 DL_{50}E	0,83	100
8	5 mg M + 4,0 mg D	1/4 DL_{50}M+1/4 DL_{50}D	0,50	30
9	5 mg M + 2,6 mg D	1/4 DL_{50}M+1/6 DL_{50}D	0,41	20
10	5 mg M + 1,5 mg F	1/4 DL_{50}M+1/3 DL_{50}F	0,58	50
11	5 mg M + 1,0 mg F	1/4 DL_{50}M+1/5 DL_{50}F	0,45	30
12	5 mg M + 0,2 mg C	1/4 DL_{50}M+1/4 DL_{50}C	0,50	20
13	5 mg M + 0,1 mg C	1/4 DL_{50}M+1/8 DL_{50}C	0,46	20
14	5 mg M + 40 mg E	1/4 DL_{50}M+1/4 DL_{50}E	0,50	60
15	3,3 mg M + 2,6 mg D	1/6 DL_{50}M+1/6 DL_{50}D	0,33	10
16	3,3 mg M + 1,3 mg D	1/6 DL_{50}M+1/12 DL_{50}D	0,25	0
17	3,3 mg M + 1,2 mg F	1/6 DL_{50}M+1/5 DL_{50}F	0,36	20
18	3,3 mg M + 0,6 mg F	1/6 DL_{50}M+1/10 DL_{50}F	0,26	0
19	3,3 mg M + 0,5 mg C	1/6 DL_{50}M+1/4 DL_{50}C	0,41	20
20	3,3 mg M + 0,2 mg C	1/6 DL_{50}M+1/8 DL_{50}C	0,28	0
21	3,3 mg M + 40 mg E	1/6 DL_{50}M+1/4 DL_{50}E	0,41	40

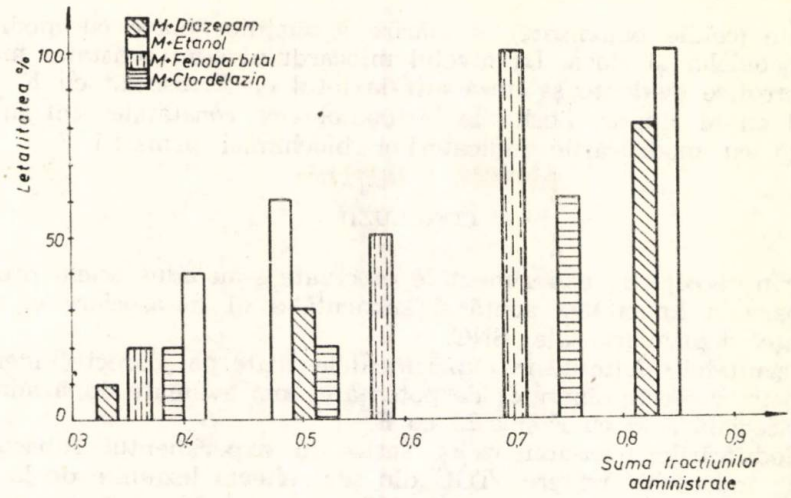


FIGURA 1

În funcție de suma fracțiunilor administrate, îndeosebi în funcție de doza de M, experimentele pot fi discutate ca trei modele experimentale. În cazul administrării dozelor mari (loturile 2—7), cînd suma fracțiunilor administrate a fost apropiată de 1, s-au înregistrat letalități crescute peste valorile teoretice în toate tipurile de asocieri, aceste rezultate demonstrînd instalarea unui sinergism de potențare. Efectele cele mai puternice s-au înregistrat la asocierea M cu F și M cu E, la care letalitatea de 100% s-a produs la o sumă a fracțiunilor din DL_{50} apropiată de 0,70 și 0,80 ; în cazul asocierii M cu D și M cu C, aceleași efecte s-au înregistrat la o sumă apropiată de 1. După administrarea unor doze mai mici (loturile 8—14), cînd suma fracțiunilor din DL_{50} a fost apropiată de 0,50, se constată un sinergism de potențare numai în cazul asocierii M cu F și M cu E ; la asocierea M cu D și M cu C apreciem instalarea unui sinergism de adiție. În cazul administrării dozelor mici (loturile 15—21), cînd suma fracțiunilor din DL_{50} a fost cuprinsă între 0,30—0,40, s-au constatat doar slabe efecte sinergice de adiție la asocierea M cu F, D și C. În schimb, în asocierea M cu E se instalează un sinergism de potențare.

În experimentul subacut, dozele administrate au fost tolerate de animale, neînregistrîndu-se letalitate.

Referitor la indicatorii biochimici urmăriți, s-a constatat o creștere semnificativă a TGO și mai puțin a TGP din ser, îndeosebi la lotul căruia i s-a administrat M asociat cu F. Creșterea mai pronunțată a TGO contribuie la o valoare semnificativ crescută a coeficientului Ritis, ceea ce presupune existența unor leziuni hepatice. Creșterea TGO se poate interpreta și prin producerea unor leziuni la nivelul miocardului. Se constată, de asemenea, o creștere a fosfatazei alcaline serice, ceea ce reprezintă un indice al obstrucției biliare intrahepatice.

La examenul histopatologic, la animalele tratate cu M, ficatul își păstrează în general arhitectura lobulară, spațiul port de dimensiuni normale prezentînd un infiltrat inflamator redus ; apar ușoare neregularități ale celulelor hepatice. La animalele tratate cu M asociat cu F se constată modificări distrofice ale celulelor hepatice, numeroase celule

tumefiate (celule balonizate), o mărire a spațiilor porte cu modificări ale sinusoidelor și stază. La nivelul miocardului s-au constatat modificări distrofice evidente și stază atît la lotul cu M asociat cu F, cît și la lotul cu M singur. Leziunile histopatologice constatate sînt în concordanță cu modificările indicatorilor biochimici urmăriți.

CONCLUZII

Prin cercetările experimentale efectuate s-au adus unele precizări referitoare la toxicitatea acută și subacută a M în asociere cu unele substanțe deprimante ale SNC.

Rezultatele obținute în experimentele acute pe șoareci evidențiază apariția unor efecte sinergice de potențare, mai evidente după administrarea asociată a M cu F și a M cu E.

Modificările transaminazelor serice în experimentul subacut pe șobolani, îndeosebi creșterea TGO din ser reflectă leziunile de la nivelul ficatului și miocardului, mai ales la asocierea M cu F, leziuni evidențiate și prin examenul histopatologic. Administrarea repetată a dozelor mari de M contribuie la producerea unor modificări pronunțate la nivelul miocardului.

Toate aceste date arată că meprobamatul nu este lipsit de nocivitate mai ales în posologia forte, iar asocierea lui cu unele substanțe deprimante ale SNC poate constitui un factor de mare risc.

Articol intrat în redacție la 14.VII.1981.

Indicele de clasificare : 615.782—099 : 615.786—059.

BIBLIOGRAFIE

1. CUPARENCU B. — Farmacologie pentru medici, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
2. DOBRESCU D. și colab. — Asocieri medicamentoase. Incompatibilități farmacodinamice, Ed. medicală, București, 1971.
3. GALEA V., PREDA N., LETIȚIA POPA — Potențarea reciprocă a medicamentelor psihotrope și dependența, Simpozionul : „Toxicomania medicamentoasă", Cluj-Napoca, 1973.
4. MANOLESCU E. — Implicații terapeutice determinate de interacțiuni medicamentoase. Produse farmaceutice, Ed. medicală, București, 1977, 3—12.
5. POPA LIDIA — Riscurile asocierii medicamentelor în actul terapeutic, Simpozionul : „Responsabilitatea medicală", 25.XI.1977, Cluj-Napoca.
6. MANTA I. și colab. — Metode biochimice în laboratorul clinic, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976, 295, 302, 309.

SUMMARY

Letiția Popa, Lidia Popa, Marcela Teaha — THE TOXICITY OF MEPROBAMATE ASSOCIATED WITH SOME DEPRESSANTS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Meprobamate, a minor myorelaxant tranquilizer of the carbamate class, is of toxicologic interest in view of he increased incidence of intoxication emergencies and of its adverse effects chiefly due to the interaction that may occur following the association with other drugs.

The present paper is a study of the acute toxicity of meprobamate in mice when associated with depressants of the central nervous system (phenobarbital, diazepam, chlorpromazine, ethanol), and of subacute toxicity in rats when associated with phenobarbital. Acute toxicity was estimated by death of the animals and subacute toxicity by alteration of the biochemical indices and histopathological changes in the myocardium and liver.

The experiments showed a net increase in the toxicity of meprobamate especially when associated with phenobarbital and ethanol, a high risk factor particularly in cases of self medication.

РЕЗЮМЕ

Летиция Попа, Лидия Попа, Марчела Теаха — ТОКСИЧНОСТЬ МЕПРОБАМАТА В СОЧЕТАНИИ С НЕКОТОРЫМИ ДЕПРЕССИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Мепробамат — слабое снотворное, миоуспокоительное вещество из класса карбаматов, представляет токсикологический интерес, благодаря большой частоте интоксикаций и вызванию противоположных эффектов, многие из которых появляются вследствие взаимодействий в результате сочетания с другими медикаментами,

В работе содержатся результаты исследований, касающихся острой токсичности мепробамата у мышей в сочетании с угнетающими веществами (фенобарбитал, диазепам, хлорпромазин, этанол), а также подострой токсичности у крыс в сочетании с фенобарбиталом. Острая токсичность вызывала смерть животных, а подострая токсичность вызывала изменения некоторых биохимических показателей и гистопатологические изменения на уровне миокарда и печени.

Благодаря проведенным экспериментам был выявлен рост токсичности мепробамата, особенно вследствие сочетания с фенобарбиталом и этанолом, что может послужить фактором большого риска особенно при принятии лекарств без указания врача.

REFERAT

METABOLIZAREA PE, ŞI ÎN PIELE, **U. Täuber,** Dtsch. Apoth-Ztg., 1981, **121,** 6, 268—269

În afară de ţesuturi şi pielea are sisteme enzimatice. S-a observat că în piele au loc o serie de reacţii de faza I (oxidare, reducere şi hidroliză) şi reacţii de faza a II-a (conjugări cu acid glucuronic, sulfatul activ, glutation şi metilări). Pielea poate metaboliza hormoni endogeni (ex. dihidrotestosteron, forma activă a testosteronului în glandele sebacee). S-a lămurit mecanismul de acţiune al hormonilor sexuali în piele şi influenţa lor în acnee şi hirsutism.

O serie de factori ca : vîrstă, rasă, sex, ereditate, starea patologică şi hormonală, fumatul, medicamentele, pot influenţa biotransformarea. Există o varietate a structurii pielii în diferitele regiuni ale corpului, ca şi influenţa umidităţii, temperaturii şi a radiaţiilor.

După o administrare orală sau parenterală, o parte din doza de substanţă se găseşte în piele, reprezentînd circa 1% din cea din ficat.

Metaboliţii formaţi pot acţiona local şi/sau sistemic (ex. esteri corticoizi care în parte sînt hidrolizaţi prin trecerea prin piele).

I. Popa

Identificarea componentelor volatile din extractul fluid de Inulae radix

M. Tămaş, H. Popescu

Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT *Din produsul vegetal* Inulae radix *şi dintr-un extract fluid de* Inulae radix *s-a izolat şi determinat cantitativ uleiul volatil şi s-a efectuat o analiză calitativă a acestuia prin CSS, identificînd alantolactona ca şi component principal al uleiului volatil. Identificarea alantolactonei se bazează pe utilizarea unor reactivi specifici şi prin spectre de absorbţie IR.*

Uleiuri volatile
Extracte

Sub numele de *Inulae radix* sînt cunoscute rădăcinile şi rizomii recoltaţi de la specia indigenă *Inula helenium L.*, iarbă mare *(Asteraceae)* (3). *Inulae radix* conţine 30—40% inulină şi 1—3% ulei volatil în care componentul principal este alantolactona, o sesquiterpenă cu funcţie lactonică şi cetonică, alături de izoalantolactonă şi dehidroalantolactonă, urme de alantol şi proazulene. Amestecul cristalizat al lactonelor este cunoscut sub numele de alantocamforă sau helenină (1, 5, 6). Uleiul vegetal are p.t. = 30—45°C, este solubil în 2—3 vol alcool 90° (5).

Punctul ridicat de solidificare se datoreşte conţinutului în alantolactonă. În fracţiunea nesaponificabilă, care reprezintă cca. 15% din ulei, s-au mai determinat hidrocarburi alifatice, friedelin, un alcool neidentificat, rezine şi fitomelan (5). Ca reacţii de identificare a alantolactonei se citează pentru pulbere de rădăcină reacţia cu p-DAB în H_2SO_4 conc. şi microsublimarea, iar pentru identificarea alantolactonei, reacţia cu vanilină în H_2SO_4 conc. (5).

Inulae radix a fost cunoscută şi utilizată încă din antichitate, ca emenagogă, behică şi diuretică, cercetările clinice recente au confirmat următoarele proprietăţi : behică şi modificatoare a secreţiei bronhiale, coleretică şi colagogă, diuretică, bacteriostatică, antifermentativă şi antihelmintică (1).

În ceea ce priveşte acţiunea behică şi modificatoare a secreţiei bronhiale, Korab consideră că alantolactona prezintă o acţiune calmantă a tusei şi o acţiune pronunţată asupra bacilului Koch, iar Renon indică în acest sens doze de 0,05—0,10 şi chiar 0,20 g/zi alantolactonă (cit. 1). Leclerc (4) indică utilizarea plantei în infuzie 5%, sub formă de extract fluid sau tinctura, în cazuri de broşite catarale cu tuse şi expectoraţie abundentă, traheită cronică.

La noi în țară produsul *Inulae radix* este introdus numai în compoziția ceaiului antibronșitic nr. 2, Plafar (12).

Cionga și Sommer (2) (1960) au efectuat un studiu farmacognostic al părților aeriene ale plantei, arătînd că și acestea conțin ulei volatil identic cu cel din rădăcină. Tamas, Marinescu și Mot (9) (1977) au pus în evidență, prin CSS, compușii caracteristici din *Inulae radix* în scopul identificării substituirii acesteia.

În vederea valorificării superioare a produsului vegetal indigen, *Inulae radix*, în ftiziologie, ne-am propus să obținem un extract fluid în care să determinăm calitativ și cantitativ uleiul volatil și componentul său principal alantolactona.

MATERIAL ȘI METODE

Am utilizat *Inulae radix* (pulvis) (Plafar Cluj-Napoca), adusă la gradul de finețe al sitei IV (FR IX). În prima etapă ne-am propus să extragem și să dozăm uleiul volatil din produs prin metoda antrenării cu vapori de apă (11). Din cauza punctului de solidificare ridicat, separarea uleiului volatil prin această tehnică nu este eficientă, randamentele fiind foarte scăzute iar uleiul dificil de separat.

Extractul fluid (1 : 1) de *Inulae radix* l-am obținut prin tehnica repercolării după Squibb (7), cu alcool de 95°.

Izolarea uleiului volatil din extractul fluid am efectuat-o după următoarea tehnică : 1 p extract fluid se diluează cu 2,5 p apă, se adaugă 0,5 p clorură de sodiu și se extrage într-o pîlnie de separare de două ori cu cîte 2,5 p (volum) eter de petrol. Eterul se evaporă la vid sau la temperatura camerei. Se depune o masă cristalină albă, care se usucă pe clorură de Ca sicc., se cîntărește și se raportează procentual.

Analiza calitativă a uleiului volatil obținut prin antrenare cu vapori de apă și a celui izolat din extractul fluid am efectuat-o prin cromatografie pe strat subțire de silicagel G, utilizînd ca fază mobilă amestecul toluen-acetat de etil (4 : 1), iar pentru identificare, 3 reactivi citați pentru uleiuri volatile și terpene : vanilină-H_2SO_4, aldehidă anisică-H_2SO_4, sau pentru lactone : hidroxilamina-$FeCl_3$ (13).

Pentru identificarea alantolactonei am înregistrat spectrele IR ale uleiului volatil, cît și a alantolactonei separată prin cromatografie preparativă pe strat subțire, probele fiind dizolvate în cloroform.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

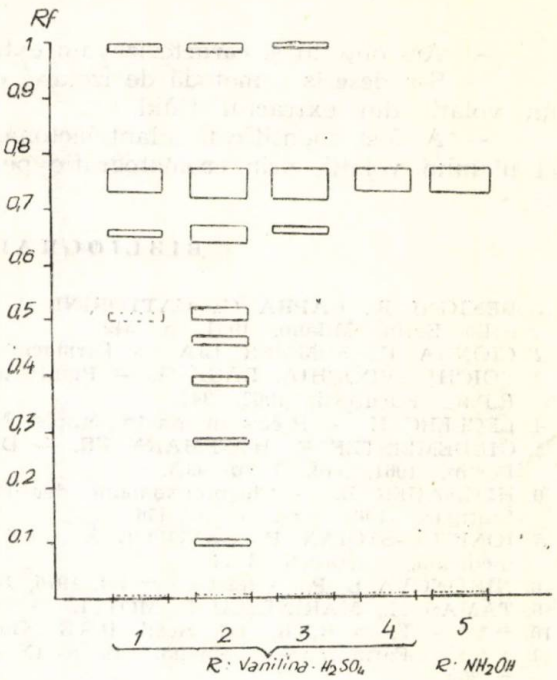
Avînd în vedere că prin antrenare cu vapori de apă se obțin randamente scăzute în ulei volatil, separarea acestuia după tehnica descrisă mai sus se face cu un randament de 2,8%.

Analiza cromatografică comparativă a celor două probe de ulei volatil (fig. 1) indică aceiași componenți, între care principalul este alantolactona (Rf=0,75), identificată cu toți cei 3 reactivi, reacția cu hidroxilamina fiind specifică pentru lactone. Prin această tehnică se poate pune în evidență alantolactona și din extractul fluid (fig. 1).

Principalele caracteristici fizico-chimice ale extractului fluid de *Inulae radix* sînt prezentate în tabelul I.

Fig. 1 — Cromatografia în strat subțire a uleiului volatil și extractului fluid de *Inulae radix*

1 — ulei volatil obținut prin antrenare cu vapori de apă ; *2* — extract fluid de *Inulae radix* ; *3* — ulei volatil separat din extractul fluid ; *4* — alantolactonă separată preparativ prin CSS-; *5* — ulei volatil obținut prin antrenare cu vapori de apă.
1—4 — identificare cu vanilină — H_2SO_4 alantolactona culoare albastru-violet) ; *5* identificare cu hidroxilamină — $FeCl_3$ coloratie brună, se intensifică după 24 de ore



Tabelul I

Proprietățile fizico-chimice ale extractului fluid de Inulae radix

Caracteristici	Condiții de admisibilitate
Aspect	lichid limpede
Culoare	galben-brun
Miros	aromat — specific
Gust	amar
Conținut în alcool	82—87 %
Reziduu prin evaporare	10 g% (±0,50 g%)
Identificarea alantolactonei	CSS
Conținut în alantolactonă	2,8 %

Interpretarea spectrelor înregistrate în IR conduce atît la confirmarea identității alantolactonei, detectată și izolată prin cromatografie pe strat subțire, cît și la reafirmarea prezenței și predominanței sale în uleiul volatil. Majoritatea benzilor de absorbție din cele două spectre sînt comune : 3 670, 3 075, 3 035, 3 005, 2 970, 2 920, 2 890, 2 870, 2 850, 1 750, 1 475, 1 460, 1 440, 1 425, 1 400, 1 390, 1 380, 1 370, 1 330, 1 320, 1 290, 1 235, 1 215, 1 175, 1 170, 1 040, 1 025, 880, 810, 795, 660, 620, 565 cm^{-1}.

Dintre acestea, cîteva reprezintă vibrații foarte caracteristice pentru detaliile structurale ale alantolactonei : 1 750 cm^{-1} w C=O ; 1 235 cm^{-1} și 1 070 cm^{-1} γ C—O—C ; 3 075 cm^{-1} γ C—H, 1 425 cm^{-1} δ C—H și 880 cm^{-1} γ C—H în > C=CH_2 ; 2 970 cm^{-1} γ as. C—H, 2 870 cm^{-1} γ sim. C—H, 1 460 cm^{-1} δ as. C—H și 1 370 δ sim. C—H în —CH_3, precum și 810, respectiv 795 cm^{-1} γ C—H la C trisubstituit.

CONCLUZII

— Am obţinut şi caracterizat un extract fluid din *Inulae radix.*

— S-a descris o metodă de izolare, cu randament ridicat, a uleiului volatil din extractul fluid.

— A fost identificată alantolactona, ca un component principal al uleiului volatil, prin cromatografie pe strat subţire şi spectrul IR.

BIBLIOGRAFIE

1. BENIGNI R., CAPRA C., CATTORINI P. E. — Pianti medicinale. Inverni della Beffa, Milano, 1964, p. 549.
2. CIONGA E., SOMMER LIA — *Farmacia (Buc.)*, 1960, *8*, 2, 167.
3. COICIU EVDOCHIA, RÁCZ G. — Plante medicinale şi aromatice, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962, 347.
4. LECLERC H. — Précis de phytothérapie, Masson et Cie, Paris, 1973, p. 249.
5. GILDEMEISTER E., HOFFMANN FR. — Die Ätherischen Öle, Akad. Verlag, Berlin, 1961, vol. 7, p. 605.
6. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen, Birkhauser Verl., Bassel-Stuttgart, 1964, vol. 3, p. 456.
7. IONESCU-STOIAN P., SAVOPOL E. — Extracte farmaceutice vegetale, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
8. NIKONOVA L. P. — *Rastit. resursî*, 1976, *12*, 2, 252.
9. TAMAS M., MARINESCU I., MOT L. — *Pract. farm. (Buc.)*, 1977, 103.
10. * * * — Flora R.S.R., Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1964, vol. 9, p. 267.
11. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976, p. 309.
12. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.
13. * * * — Dyeing reagents for thin layer and paper chromatography, E. Merck, Darmstadt, 1964.

Articol intrat în redacţie la 30.VI.1981

Indicele de clasificare : 547.913.2.

SUMMARY

M. Tămaş, H. Popescu — IDENTIFICATION OF THE VOLATILE COMPONENTS OF *INULAE RADIX*, FLUID EXTRACT

From the root of *Inula hellenium* and from a fluid extract of the root a volatile oil was isolated and determined quantitatively. Qualitative analysis of the oil by standard methods identified alantolactone as the principal component. Identification of alantolactone was based on specific reactants and absorption spectrum in infrared light.

РЕЗЮМЕ

М. Тэмаш, Х. Попеску — ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛЕТУЧИХ КОМПОНЕНТОВ В ЖИДКОМ ЭКСТРАКТЕ *INULAE RADIX*

Из растительного продукта *Inulae radix* и жидкого экстракта *Inulae radix* было выделено и определено количество летучего масла и был произведен качественный анализ, устанавивший алантолактон, как основной компонент летучего масла. Идентификация алантолактона основывается на использовании специфических реактивов и на поглощающих спектрах IR.

Saponinele triterpenice din Viscum album L. recoltat de pe gazde diferite

Viorica Hodişan, Lucia Grecu
Facultatea de farmacie, IMF Cluj-Napoca

REZUMAT

S-au cercetat saponinele triterpenice din drog
lium cum stipites — *vîsc (fam.* Loranthaceae), *re*
12 gazde diferite.

Conţinutul drogului în saponine variază între 5,00
100 g material lipsit de umiditate, fiind mai ridicat la
recoltate de pe pomii fructiferi.

Prin CSS şi cromatografie pe hîrtie s-a arătat că exis
diferenţe calitative în ceea ce priveşte saponozidele, agliconii ş
componentele glucidice în funcţie de specia gazdă. Dintre agli
coni s-a pus în evidenţă, în toate probele, acid oleanolic.

Saponine
Extracte
Plante medicinale.

Viscum album L. — vîsc (fam. *Loranthaceae)* este o specie semiparazită pe cca. 200 de esenţe lemnoase (1), dintre care în ţara noastră s-a identificat pe 25 (12). Deşi metabolismul său nu este încă pe deplin elucidat, se ştie că produce importante tulburări fiziologice plantei gazdă, cauzîndu-i în cele din urmă moartea.

Drogul *Visci folium cum stipites* este cunoscut şi utilizat în scop medicinal din antichitate. Este oficinal în prima Farmacopee germană, din anul 1872 (1), figurînd şi astăzi în farmacopee străine. Se foloseşte empiric în hipertensiune, sub formă de ceaiuri şi în medicina cultă, sub formă de preparate medicamentoase hipotensive, cu acţiune cardiotonică şi în tratamentul ateroscleroze, a hemoroizilor sau ca adjuvant în tratamentul unor forme de cancer (1—3, 5, 7—9).

În lucrare s-au cercetat saponinele triterpenice care, deşi sînt menţionate în literatura de specialitate ca fiind componenţii principali ai drogului (1, 6), pînă în prezent nu au fost cercetate sub aspect calitativ şi cantitativ. De asemenea, ne-a preocupat cercetarea lor, deoarece unii autori consideră că saponinele triterpenice sînt principiile active care imprimă drogului proprietăţile hipotensive (4).

În cercetarea saponinelor triterpenice, la drogul de proveniență românească, s-au abordat următoarele aspecte : extragere şi determinare cantitativă, analiza calitativă a saponozidelor, agliconilor şi a com-

...or glucidice. De asemenea, s-au determinat indicele hemo-
...i cele mai importante constante fizico-chimice.
...ionăm că cercetarea saponinelor triterpenice s-a efectuat com-
...e drog provenit de la gazde diferite, pentru a se vedea dacă
...iferențe cantitative și calitative.

MATERIAL ȘI METODE

S-a folosit *Visci folium cum stipites* recoltat de pe 12 esențe lem-
...ase, în luna ianuarie și un amestec procurat de la Într. Plafar (tabe-
...ul I). Drogul s-a uscat și s-a pulverizat (sita VI).

Tabelul I

Conținutul în saponine triterpenice și glucidele obținute prin cromatografie la vîsc recoltat de pe diferite gazde

Nr. crt.	Planta gazdă	Familia	Saponine g/100 g drog	Glucide
1	*Acer platanoides L.*	*Aceraceae*	10,00	glucoză ramnoză
2	*A. tataricum L.*	„	8,33	glucoză galactoză arabinoză xiloză
3	*Betula verrucosa Ehrh.*	*Betulaceae*	8,50	galactoză xiloză
4	*Cerasus avium (L.) Monch.*	*Rosaceae*	9,25	galactoză ac. galactur
5	*Malus pumila Mill. var domestica*	„	10,50	glucoză galactoză
6	*Pirus sativa Lam et DC*	„	12,00	glucoză galactoză arabinoză
7	*Fraxinus excelsior L.*	*Oleaceae*	9,40	glucoză galactoză ramnoză
8	*Juglans regia L.*	*Juglandacea*	6,50	glucoză ac. glucuronic
9	*Populus nigra L.*	*Salicaceae*	6,50	glucoză galactoză ac. galactur. ramnoză xiloză
10	*Salix babylonica L.*	„	5,00	galactoză arabinoză
11	*Robinia pseudacacia L.*	*Fabaceae*	5,20	glucoză galactoză xiloză
12	*Tilia cordata Mill.*	*Tiliaceae*	6,00	glucoză
13	Plafar	—	8,00	glucoză ac. glucur. arabinoză
		Media =	7,58	

Extragerea și determinarea cantitativă. Totalul triterpenic din drog s-a extras cu alcool metilic după o prealabilă degresare. Extractul metanolic concentrat s-a turnat în fir subțire, sub agitare, în acetonă,

unde saponinele au precipitat. După filtrare și uscare, precipitatul obținut s-a purificat prin reluare în alcool metilic. Pulberea obținută în final s-a cîntărit și s-a raportat la cantitatea de drog luat în lucru (g/100 g drog lipsit de umiditate) (10).

Analiza calitativă a saponozidelor s-a făcut prin cromatografie în strat subțire de silicagel G (Merck), utilizîndu-se ca sistem de solvenți butanol-acid acetic-apă (6 : 1 : 3), iar pentru identificarea componentelor reactivul Lieberman-Burchard și $SbCl_3$ soluție 20% în cloroform (13).

Agliconii au fost obținuți prin hidroliza la cald a saponozidelor, din toate probele, după următoarea metodă : 5 mg saponină se mențin pe baia de apă la reflux timp de 2 ore cu 2 ml HCl 2N, 1 ml apă, 2 ml dioxan și 2 ml benzen. După 2 ore agliconii se extrag într-o pîlnie de separație cu 2 × 5 ml cloroform. Soluțiile cloroformice reunite s-au spălat cu apă de aciditate, s-au deshidratat cu sulfat de Na sicc. și s-au concentrat la 0,5 ml. Pentru analiza calitativă a agliconilor s-a folosit, de asemenea, cromatografia în strat subțire de silicagel G (Merck). Ca sisteme de solvenți s-au folosit cloroform-acetonă (5,5 : 1) și eter de petrol-benzen-acetat de etil-acid acetic (30 : 60 : 18 : 1,5), iar pentru identificare $SbCl_3$ soluție 20% în cloroform (galben portocaliu), acid fosfowolframic 25% în etanol și soluție de vanilină 1% în H_3PO_4 50% (violet).

Pentru analiza saponozidelor pe plăcile cromatografice (plăci de 15 × 20 cm pe care s-a aplicat un strat de 25 mm silicagel și s-au activat la 110°C), s-au aplicat în spot liniar cîte 25 µl din soluții metanolice de saponine, în aceeași concentrație, obținute din cele 13 probe. Pentru analiza agliconilor s-au aplicat tot 25 µl din soluțiile cloroformice. În paralel cu probele s-a aplicat și o soluție etalon obținută prin hidroliză din saponină de *Calendula officinalis*. Analiza plăcilor s-a efectuat la lumina zilei sau în lumină UV după încălzirea lor la 110°C.

Analiza glucidelor. Stratul superior apos, separat la extragerea agliconilor, a servit pentru analiza glucidelor. Pentru cercetarea lor s-a folosit cromatografia pe hîrtie, ca sistem de solvenți n-butanol-piridină-apă (6 : 4 : 3), iar pentru identificare anilină fialică.

Indicele hemolitic (IH) al totalului triterpenic izolat s-a efectuat după metoda clasică pe sînge de bovină defibrinat (10).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Prin determinări gravimetrice am obținut un total triterpenic în medie de 7,50 g/100 g material lipsit de umiditate. Din tabelul I rezultă că valorile cele mai mari se obțin din vîscul recoltat de pe pomii fructiferi. Menționăm că și izolarea lor se face mai ușor, vîscul de pe aceste esențe fiind mai puțin rezinos.

Totalul triterpenic, după uscare și pulverizare, este de culoare albă, foarte higroscopic, solubil în apă, alcool metilic, alcool etilic diluat și insolubil în alcool absolut, acetonă, eter, cloroform. Acesta, în majoritatea cazurilor, nu are proprietăți hemolizante sau are IH foarte scăzut (proba de la Plafar are IH = 66).

Analiza calitativă. Saponozide. Prin CSS, utilizînd pentru identificare reactivul Lieberman Burchard, totalul triterpenic s-a separat în 2—4 componente de culoare brună. După intensitatea culorii și dimensiunile zonelor, apreciem că componenții principali se găsesc la valori

Rf = 0,24—0,25 şi 0,37—0,39. Ceilalţi componenţi, acolo unde există, se găsesc la Rf variabile ; la Rf 0,58—0,60 se găsesc zone intens colorate date de componenţi neseparaţi sau de produşi de degradare (fig. 1).

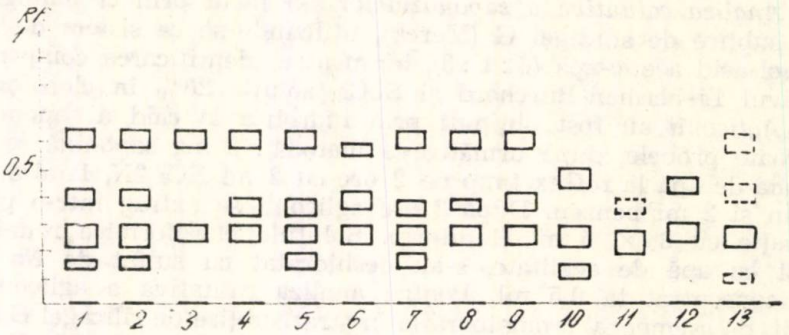


Fig. 1 — CSS a saponozidelor din *Viscum album L.*

Agliconii, obţinuţi prin hidroliză, dau zone mai uniforme decît saponozidele. Astfel, 2 zone cu valori Rf = 0,32 şi 0,20 sînt comune la toate probele. Menţionăm că zona cu Rf = 0,32 corespunde acidului oleanolic, componentul principal al saponinei din *Calendula officinalis* (fig. 2).

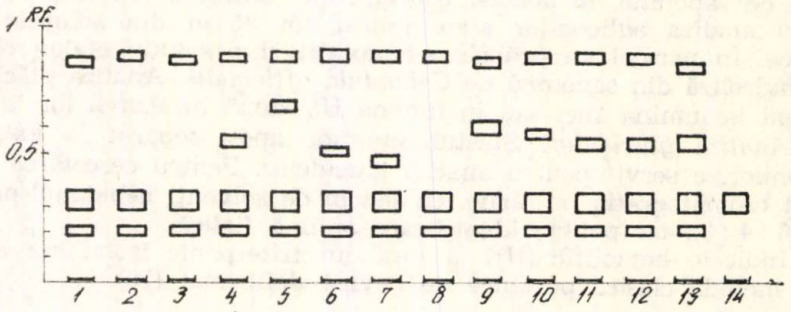


Fig. 2 — CSSA a agliconilor.

1 — Acer platanoides, 2 — A. tataricum, 3 — Betula verrucosa, 4 — Cerasus avium, 5 — Malus pumila, 6 — Pirus sativa, 7 — Fraxinus excelsior, 8 — Juglans regia, 9 — Populus nigra, 10 — Salix babylonica, 11 — Robinia pseudacacia, 12 — Tilia cordata, 13 — Platar, 14 — Calendula officinalis.

Glucidele, comparativ cu agliconii, diferă atît ca număr, cît şi calitativ, în funcţie de gazdă. Numărul lor variază între 1—5 (5 la *Populus nigra)*, iar sub aspect calitativ menţionăm prezenţa, în majoritatea probelor, a glucozei (tabelul I).

CONCLUZII

S-au izolat şi s-au determinat cantitativ saponinele triterpenice din drogul *Visci folium cum stipites* recoltat de pe diferite plante gazdă.

Conţinutul în saponine este în medie de 7,50 g/100 g material uscat şi variază în funcţie de gazdă.

Prin CSS şi cromatografie pe hîrtie s-au separat un număr variabil de saponozide, agliconi şi componente glucidice.

Diferenţele sînt mai vizibile în cazul saponozidelor şi a componentelor glucidice, fapt ce presupune existenţa unui mod propriu de glicozidare, mecanism, probabil, influenţat de procesele metabolice din planta gazdă.

BIBLIOGRAFIE

1. BENIGNI R., CAPRA C., CATTORINI P. E. — *Piante medicinali,* II, Inverni della Beffa, Milano, 1964.
2. BEZANGER-BEAUQUESNE L. şi colab. — *Les plantes dans la thérapeutique moderne,* Maloine (Librairie) S.A., Paris, 1975.
3. BLOKSMA N. şi colab. — *Immunobiol.,* 1979, *156,* 309—319.
4. BOITEAU O., PASICH B., RAKOTO RATSIMAMANGA A. — *Les triterpenoïdes en physiologie vegetale et animale,* Ed. Gauthier-Villars, Paris, 1964.
5. CONSTANTINESCU GR. D., HAŢIEGANU MARIA — *Plantele medicinale,* Ed. medicală, Bucureşti, 1979.
6. HEGNAUER R. — *Chemotaxonomie der Pflanzen,* Birkhäuser Verlag Gmb, Stuttgart-Basel, vol. 4, 1966.
7. IONESCU STOIAN ST., SAVROPOL E. — *Extracte farmaceutice vegetale,* Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
8. LAZA A., RACZ G. — *Plante medicinale şi aromatice,* Ed. Ceres, Bucureşti, 1975.
9. LECLERC H. — *Précis de Phytothérapie,* Ed. Masson et Cie, Paris, 1973.
10. POPESCU H. şi colab. — Analiza chimică a produselor naturale medicinale, Lit. IMF Cluj-Napoca, 1981.
11. TSCHETSCHE R., AUSCH A. — *Chem. Ber.,* 1952, *85,* 1 067.
12. * * * — Flora R.P.R., ed. I, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1952.
13. * * * — Dyeing Reagents for Thin Layer and Paper Chromatography, E. Merck, Darmstadt, 1974.

Articol intrat în redacţie la 25.IX.1981.

Indicele de clasificare : 615.761.35 : 615.32.

SUMMARY

Viorica Hodişan, Lucia Grecu — TRITERPENE SAPONINS OF *VISCUM ALBUM* L. GATHERED FROM DIFFERENT HOSTS

A study was carried out on the triterpene saponins of the *Viscifolium cum stipites* drug — mistletoe of the *Loranthaceae* family — gathered from 12 different hosts.

The content of the drug in saponins varied beween 5.0 and 12.0 g/100 g dry material, being somewhat higher when the mistletoe samples were gathered from fruit trees.

Standard methods and paper chromatography showed qualitative differences between saponozides, aglycons and glucide components in terms of the host species. Oleanolic acid was detected in all the samples.

РЕЗЮМЕ

Виорика Ходишан, Лучия Греку — ТРИТЕРПЕНИНОВЫЕ САПОНИНЫ В *VISCUM ALBUM L.* СОБРАННЫЕ ОТ РАЗЛИЧНЫХ «ХОЗЯЕВ»

Исследовались тритерпениновые сапонины из наркотика *Visci folium cum stipites* — омела (класс *Loranthaceae* собранный с 12 различных «хозяев».

Содержание наркотика в сапонинах колеблется между 5,00 — 12,00 г/100 г материала, лишенного влажности; это содержание выше в пробах, собранных с плодовых деревьев.

Посредством CSS и хроматографии на бумаге было доказано, что существуют количественные разницы в отношении сапонизидов, агликоний и глюцидовых компонентов в зависимости от разновидности «хозяина». Из числа агликонов, на всех пробах, была выявлена олеанолиновая кислота.

Cercetări în seria metilxantinelor. Nota II. Sinteza unor N-(1, 3-dimetil-7-acetilxantin)-N′-acil-hidrazine cu activitate biologică potențială

Gh. Dănilă, Zenaida Cojocaru, Georgeta Ioana Alexandrescu, O. C. Mungiu, M. Lazăr

Disciplina de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, Iași

REZUMAT *În vederea urmăririi modului în care modificări chimice efectuate în structura hidrazidei acidului 1,3-dimetilxantin-7-acetic influențează acțiunile farmacologice ale acesteia, au fost sintetizate zece N-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-N′-acil-hidrazine. Obținerea acestor compuși s-a realizat prin reacționarea 1-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-3,5-dimetilpirazolului cu hidrazide ale acidului benzoic R substituit.*

Theophylinum
Xanthin

Teofilina, derivat purinic natural, deși se utilizează de foarte mult timp în practica medicală (1) continuă să preocupe pe cercetători sub trei aspecte principale :

1. găsirea de derivați hidrosolubili, dar care să păstreze proprietățile farmacologice ale teofilinei ;
2. scăderea toxicității ;
3. exaltarea unora din proprietățile farmacologice inițiale, eventual găsirea altora noi.

Se poate afirma că sub toate aceste aspecte au fost obținute în ultimii ani rezultate remarcabile. Astfel, solubilitatea în apă a fost realizată prin introducerea în poziția 7 a teofilinei de radicali hidroxialchil, ajungîndu-se în acest fel la trei valoroase medicamente : Oxifilina [7-(beta-hidroxietil) teofilina, purofilina (7-(gama-hidroxipropil), teofilina, Diprofilina (7-(beta, gamadihidroxipropil) teofilina (2)]. Pe lîngă solubilitatea în apă, compușii menționați au avantajul unei toxicități mult mai scăzute și o toleranță la administrare parenterală net superioară aminofilinei (derivat hidrosolubil al teofilinei cu etilendiamina).

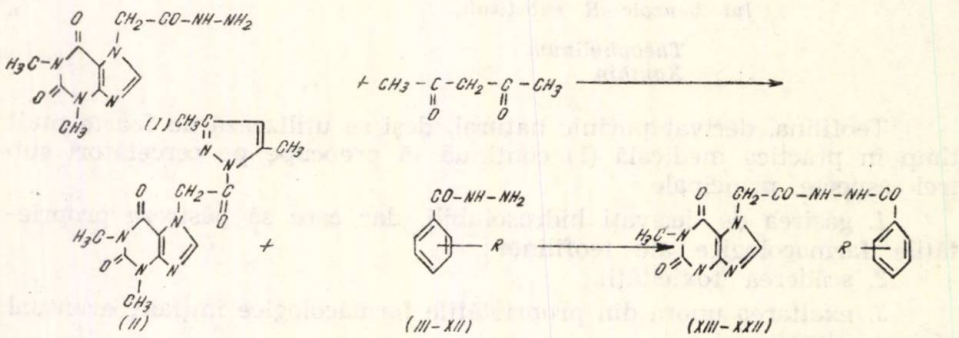
Importanța celui de al treilea aspect al cercetărilor în seria teofilinei poate fi ilustrată prin numărul mare de lucrări consacrate obținerii și cercetării farmacologice a noi derivați de sinteză ai acesteia (3—10). Unii dintre acești compuși, remarcîndu-se prin proprietățile lor farmacologice au fost introduși în terapeutică. În acest sens, cel mai recent exemplu îl constituie medicamentul Duolip (1-(teofilin-7-il)-etil-

2-[2-(p-clorfenoxi)-2-metil propionat] cu remarcabile proprietăţi hipolipemiante (11—25).

Pornind de la aceste premise noi am sintetizat o serie de derivaţi ai teofilinei cu diferiţi substituenţi în poziţia 7. Dintre aceştia ne-a atras atenţia hidrazida acidului 1,3-dimetilxantin-7 acetic, care, pe lîngă o toxicitate deosebit de redusă prezintă proprietăţi antihistaminice (26). De asemenea, în cercetări efectuate ulterior am stabilit că acest compus prezintă proprietăţi antispastice comparabile cu cele ale Eufilinei şi determină o inhibare semnificativă a activităţii colinesterazice, manifestă nu numai faţă de martori ci şi faţă de valorile obţinute la teofilină, fapt ce indică noi implicaţii în mecanismul său de acţiune.

În continuarea cercetărilor ne-am propus să urmărim modul în care acilarea hidrazidei acidului 1,3-dimetilxantin-7-acetic influenţează acţiunile farmacologice amintite sau conduce la apariţia de noi proprietăţi. În acest sens, am sintetizat un număr de zece A-acilderivaţi ai hidrazidei acidului 1,3-dimetilxantin-7-acetic pe care îi prezentăm în această lucrare.

În mod obişnuit N,N'-diacil-hidrazinele se obţin prin tratarea hidrazidelor cu cloruri de acizi. Datorită neajunsurilor pe care le prezintă această metodă (27) noi am realizat acilarea cu ajutorul 1-(1,3-dimetil-7-acetil-xantin)-3,5-dimetilpirazolului (II) conform schemei de reacţie din fig. 1.



Nr. comp	R	Nr. comp	R
III	(o) Cl	VIII	(m) NO_2
IV	(m) Cl	IX	(p) NO_2
V	(p) Cl	X	(o) CH_3
VI	(2,4) Cl	XI	(m) CH_3
VII	(o) NO_2	XII	(p) CH_3

Fig. 1 — Obţinerea N-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-N'-acil-hidrazinelor.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Hidrazida acidului 1,3-dimetilxantin-7-acetic (I) a fost sintetizată după tehnica de lucru prezentată într-o lucrare anterioară (28).

1-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-3,5-dimetilpirazolul (II). Obţinerea 1-acil-3,5-dimetilpirazolilor, conform metodelor generale din literatură

se realizează prin acilarea 3,5-dimetilpirazolului cu cloruri ale acizilor sau prin condensarea acetilacetonei cu hidrazide (27).

1-(1,3-Dimetil-7-acetilxantin)-3,5-dimetilpirazolul (II) l-am obținut prin condensarea hidrazidei acidului 1,3-dimetilxantin-7-acetic (I) cu acetilacetona după următoarea tehnică de lucru : 25,22 g (0,1 mol) hidrazida acidului 1,3-dimetilxantin-7-acetic se tratează cu 90 ml acid clorhidric 2 N cînd se obține o soluție limpede de culoare galben pai. Soluția se răcește pe gheață și se tratează cu 11,01 g (0,11 mol) acetilacetonă în amestec cu 15 ml alcool etilic absolut. După puțin timp, din amestecul de reacție începe să se depună o substanță albă. Se lasă în repaus 30 de minute, apoi precipitatul alb format se filtrează și se spală pe filtru cu apă rece. Se usucă la temperatura camerei. Cantitatea obținută 23 g. P.t. = 253—255°C. După purificare prin recristalizare din dimetil-formamidă p.t. = 258—260°C.

Compusul sintetizat este insolubil la rece în apă, etanol, n-propanol, acetonă, dimetilformamidă, solubil la cald în dimetilformamidă.

N-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-N'-acil-hidrazinele (XIII—XXII) au fost preparate prin acțiunea 1-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-3,5-dimetilpirazolului (II) asupra hidrazidelor acidului benzoic R substituit (III—XII) după următoarea tehnică de lucru : 0,01 mol hidrazidă (III—XII) se solvă în 5 ml acid acetic glacial și se tratează cu 0,01 ml 1-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-3,5-dimetilpirazol (II). Amestecul de reacție se încălzește de la sine, iar după aproximativ 10 minute depune o substanță albă. Se lasă la temperatura camerei circa 2 ore, apoi se filtrează și se usucă la temperatura camerei.

Purificarea compușilor (XIII—XXII) s-a realizat prin recristalizări din acid acetic, etanol sau dimetilformamidă. Structura a fost confirmată prin analiză elementară C, H, N și analiză spectrală în IR*.

În tabelul I sînt prezentate N-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-N'-acilhidrazinele (XIII—XXII) cu principalele lor caracteristici fizico-chimice : punct de topire, randament, formulă moleculară, greutate moleculară, analiză elementară (C, H, N).

CONCLUZII

Prin reacționarea 1-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-3,5-dimetilpirazolului cu hidrazide ale acidului benzoic R substituit au fost sintetizate zece N-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-N-'acilhidrazine.

Structura compușilor sintetizați a fost confirmată prin analiză cantitativă elementară și spectroscopie în infraroșu.

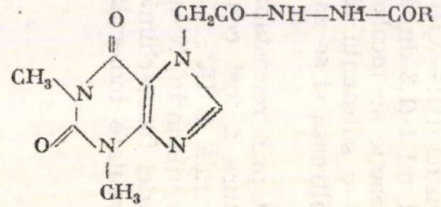
BIBLIOGRAFIE

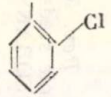
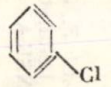
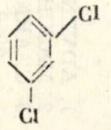
1. ADVENIER C., GIUDICELLI F. J. — *Rev. Méd. (Paris)*, 1978, *24*, 1 366—1 374.
2. MASCHKOVSKI M. D. — Lekarstvennîe sredstva, Ed. Meditzina, Moscova, 1977.
3. CZARNECKI R., KRUPINSKA J., SOBANSKI H. — *Acta pharm. jugosl.*, 1979, *29*, 83—89.
4. DURANTI E., BALSAMINI C., BONIFAZI P. — *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1979, *14*, 188 (C.A., N.Y.), 1979, *91*, 74, 566.

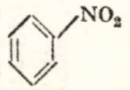
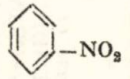
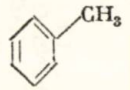
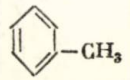
* Analiza spectrală în IR a N-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-N'acil-hidrazinelor sintetizate constituie subiectul unui articol în curs de apariție la Revista de chimie.

Tabelul I

N(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-N′-acil-hidrazine



Nr. compus sintetizat	R	Randament (%)	Punct de topire (°C)	Formula moleculară	Greut. moleculară	Analiza elementară					
						Găsit %			Calculat %		
						C	H	N	C	H	N
XIII		92	265—7	$C_{16}H_{15}O_4N_4Cl$	362,78	52,63	3,19	17,58	52,97	3,34	17,64
XIV		95	282—4	$C_{16}H_{15}O_4N_4Cl$	362,78	52,51	3,23	17,73	52,97	3,34	17,64
XV		97	297—8	$C_{16}H_{15}O_4N_4Cl$	362,78	52,85	3,31	17,75	52,97	3,34	17,64
XVI		89	289—91	$C_{16}H_{14}O_4N_4Cl_2$	397,22	48,03	3,48	14,45	43,38	3,55	14,10

XVII		85	276—8	$C_{16}H_{15}O_6N_5$	373,34	51,03	3,89	18,53	51,47	4,04	18,76
XVIII		91	303—5	$C_{16}H_{15}O_6N_5$	373,34	51,29	3,95	18,69	51,47	4,04	18,76
XIX		90	270—1	$C_{16}H_{15}O_6N_5$	373,34	51,18	3,71	18,71	51,47	4,04	18,76
XX		87	267—9	$C_{17}H_{18}O_4N_4$	342,36	59,31	4,98	15,98	59,64	5,29	16,36
XXI		89	278—80	$C_{17}H_{18}O_4N_4$	342,36	59,40	4,85	15,82	59,64	5,29	18,36
XXII		93	273—4	$C_{17}H_{18}O_4N_4$	342,36	59,52	4,92	15,91	59,64	5,29	16,36

5. OMAR A., MOSHEN M. E., ASHOUR F. A., MAKAR A. B., SOLIMAN M. R. I. — *Pharmazie*, 1979, *34*, 110—111.
6. FUKUSHIMA SEIGO, MORO KAZUKA — *Chem. pharm. Bull.*, 1979, *27*, 267—269.
7. OGURA H., SAKAGUCHI M., OKAMOTO R., KOGA S. — *Heterocycles*, 1979, *12*, 359—363.
8. LISTER J. H. — *Aust. J. Chem.*, 1979, *32*, 387—397.
9. DURANTI E., BONIFAZI P., BALSAMINI C., PERUZZI C. — *Farmaco Ed. sci.*, 1979, *34*, 284—291.
10. STIBRANYI L., RYBAR A., BOZEKOVA L., RIPPA S. — *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1979, *44*, 424—428.
11. METZ G., SPECKER M. — *Arzneimittel Forsch.*, 1975, *25*, 1 686—1 691.
12. METZ G., SPECKER M., STERNER W., HEISLER E., GRAHWIT G. — *Arzneimittel Forsch.*, 1977, *27*, 1 173—1 177.
13. METZ G., SPECKER M. — *Arzneimitel Forsch.*, 1980, *30*, 2 014—2 019.
14. RITSCHEL A. W., THOMPSON A. G., LUCKER P. W., WETZELSBERGER K. — *Arzneimiel Forsch.*, 1980, *30*, 2 020—2 023.
15. STERNER W., KORN D. W. — *Arzneimiel Forsch.*, 1980, *30*, 2 023—2 031.
16. GINOCCHIO V. A., METZ G. — *Arzneimiel Forsch.*, 1980, *30*, 2 032—2 034.
17. DAVIES E. J., KELLETT N. D. — *Arzneimittel Forsch.*, 1980, *30*, 2 035—2 037.
18. STERNER W., CHIBANGUZA G., METZ G. — *Arzneimittel Forsch.*, 1980, *30*, 2 038—2 041.
19. SIM K. A., DAVIES E. M., McCRAW P. A., METZ G. — *Arzneimittel Forsch.*, 1980, *30*, 2 042—2 045.
20. LUCKER W. P., WETZELSBERGER K., ERKING W., DONIKE M. — *Arzneimittel Forsch.*, 1980, *30*, 2 045—2 053.
21. ZIEGLER J. W., METZ G., SPECKER M. — *Arzneimittel Forsch.*, 1980, *30*, 2 053—2 058.
22. SCHNEIDER J., MUHLFELLNER G., MUHLFELLNER O., HAUSMANN L., SCHOBOTZ R. — *Arzneimittel Forsch.*, 1980, *30*, 2 059—2 062.
23. DITSCHUNEIT H. H., HUTT V., KLOR U. H., DITSCHUNEIT H. — *Arzneimittel Forsch.*, 1980, *30*, 2 063—2 067.
24. VORBERG G., ZIEGLER J. W. — *Arzneimittel Forsch.*, 1980, *30*, 2 068—2 072.
25. ZIEGLER J. W. — *Arzneimittel Forsch.*, 1980, *30*, 2 073—2 074.
26. COJOCARU ZENAIDA, DĂNILĂ GH., ZAIT TH. L. — *Farmacia (Buc).*, 1981, *1*, 13—17.
27. COJOCARU ZENAIDA — Contribuţii la studiul unor derivaţi ai 1,3,4-oxadiazolului cu eventuală activitate biologică, Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1968.
28. COJOCARU ZENAIDA, DĂNILĂ GH., ALEXANDRESCU GEORGETA IOANA, MUNGIU O. C. — Aspecte actuale în seria metilxantinelor, Comunicare la U.S.S.M., Filiala Iaşi, Secţia de farmacie, 29.VI.1980.

Articol intrat în redacţie la 3.VIII.1981

Indicele de clasificare : 615.711.64 : 547.857.4.

SUMMARY

Gh. Dănilă, Zenaida Cojocaru, Georgeta Ioana Alexandrescu, O. C. Mungiu, M. Lazăr — INVESTIGATIONS ON THE METHYLXANTHINE SERIES Note II. THE SYNTHESIS OF SOME N-(1,3-DIMETHYL-7-ACETYLXANTHINE)-N'-ACYL-HYDRAZINES WITH A POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY

In order to follow up the way in which chemical changes in the structure of 1,3-dimethylxanthine-7-acetic acid hydrazide influence the pharmacological action of the latter, ten N-(1,3-dimethyl-7-acetylxanthine)-N'-acyl-hydrazines were synthetized. These compounds were obtained by the reaction of 1-(1,3-dimethyl-7-acetylxanthine)-3,5-dimethylpyrazol with substituted R benzoic acid hydrazides.

Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici
II. Studiul spectral în ultraviolet și vizibil al unor derivați azoici AI α - (N-n-butilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil

Gh. Zuchi

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Studiul efectuat în ultraviolet și vizibil asupra unor compuși organici cu radical fosfonic ne-a permis să conchidem că acesta nu influențează benzile de absorbție caracteristice nucleului aromatic. Prin introducerea grupelor cromofore —N=N—, —NO_2 etc. structura noilor compuși este mult modificată, apărînd efecte batocrome generate de conjugarea p — π dintre aceste grupe și sextetul aromatic. Banda E de la 203,5 nm este deplasată la 215—217 nm, banda B, de la 254 nm ajunge pînă la 270—277 nm. Aceleași efecte se observă și în domeniul vizibil, cînd lungimea de undă este deplasată la 500 nm, în soluții alcaline, la compușii care au grupele cromofore substituite în poziția para. Acest fapt este confirmat și de extincțiile specifice care au valori mai mari la acești derivați.*

Phosphorus
Acizi
Spectrografie

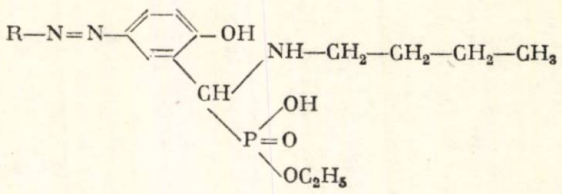
În vederea studierii influenței grupei azo asupra comportării structurii unor derivați ai acizilor α-aminoalchilfosfonici obținuți prin condensarea bazelor Schiff cu fosfit de dietil (1), s-au făcut studii spectrale în ultraviolet și vizibil, atît în funcție de pH, cît și de solvent.

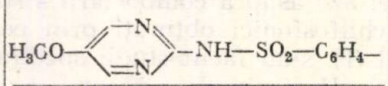
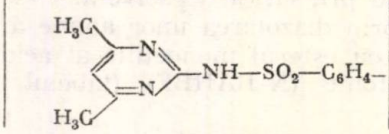
Compușii finali au fost sintetizați prin diazotarea unor amine aromatice și cuplarea sărurilor de diazoniu cu esterul monoetilic al acidului α-(N-n-butilamino)-0-hidroxibenzilfosfonic (N-BAHBF) (tabelul I).

REACTIVI ȘI APARATURĂ

S-au preparat soluții cu concentrația 10^{-3} M în apă bidistilată sau în alcool metilic 95%. Soluțiile apoase au fost obținute prin dizolvarea azocoloranților în 2 ml NaOH 0,1 N și completare cu apă bidistilată la 25 ml, iar cele alcoolice prin solubilizare în metanol 95%. Citirile s-au efectuat la spectrofotometrul automat Specord UV-VIS în domeniul 54 000—13 000 cm^{-1}, în cuve de 1 cm, folosindu-se ca martori solvenții respectivi.

Tabelul I



Nr.	R	Denumirea
1	$-C_6H_5$	Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-fenilazo-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
2	(0) $OH-C_6H_4-$	Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-hidroxi-fenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
3	(m) $OH-C_6H_4-$	Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-hidroxife-nilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
4	(p) $OH-C_6H_4-$	Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-hidroxife-nilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic)
5	(0) $NO_2-C_6-H_4-$	Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-nitrofeni-lazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
6	(m) $NO_2-C_6H_4-$	Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-nitrofeni-lazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
7	(p) $NO_2-C_6H_4-$	Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-nitrofeni-lazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
8	(0) $HOOC-C_6H_4-$	Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-carboxifeni-lazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
9	(m) $HOOC-C_6H_4-$	Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-carboxife-nilazo)-α-N-n-butilmaminobenzilfosfonic
10	(p) $HOOC-C_6H_4-$	Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(d′-carboxife-nilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
11		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-[p′-(5-meto-xipiridinil(2)-sulfamil)-fenilazo]-α-N-n-butilamino-benzilfosfonic
12		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-[p′-(4,6-dime-tilpiridinil(2)-sulfamil)-fenilazo]-α-N-n-butilaminoben-zilfosfonic

SPECTRELE ELECTRONICE ÎN ULTRAVIOLET

La esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-fenilazo-α-N-n-butil-aminobenzilfosfonic se constată apariția a două maxime de absorbție la 350—357 nm (pH $<$ 7) și 277,7 nm la soluțiile cu pH $>$ 7, păstrîn-du-se comun un maxim la 238 nm. În mediu alcoolic ($c = 2.10^{-5}$) se pot evidenția trei maxime de absorbție la 205,7 nm, 357 nm și 238 nm, atri-buite nucleului benzenic.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-hidroxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic ($c = 2.10^{-5}$ M) prezintă un maxim de absorb-ție la 306,7 nm (fig. 1, pct. 2 a), apărînd un efect hipsocrom în mediu

acid, întrucît se observă o zonă cuprinsă între 277,7—281,6 nm (fig. 1, pct. 2 c). Se mai pot aprecia zone de absorbție între 217,4—250 nm. În soluție metanolică, cu aceeași concentrație, apar două maxime de absorbție bine conturate la 219,4 nm și 250 nm și un maxim aplatizat cuprins între 294,1—333,3 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-hidroxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic are atît în mediu acid, cît și alcalin ($c = 5.10^{-5}$ M) un maxim reprezentat printr-o zonă destul de largă (250—277,7 nm) (fig. 1, pct. 3 a și 3 c). În metanol de 95% ($c = 2.10^{-5}$ M) apar cele trei benzi de absorbție caracteristice nucleului benzenic (203,8 nm, 250,5 nm, 347,2 nm).

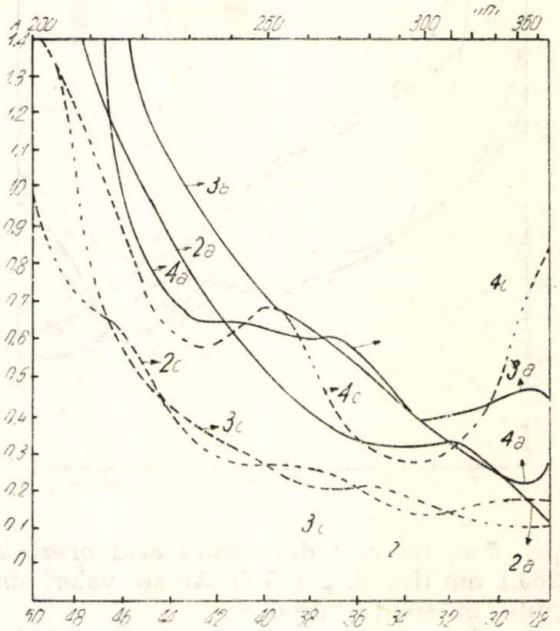


Fig. 1 — Spectrele în UV ale compușilor 2, 3, 4 în funcție de pH : 2 a) pH 10,30 ; 2 c) pH 1,90 ($c = 2.10^{-5}$ M) ; 3 a) pH 11,60 ; 3 c) pH 1,70 ($c = 5.10^{-5}$ M) ; **4 a)** pH **11,60** ; 4 c) pH 2,20 ($c = 5.10^{-5}$ M).

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-hidroxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic în soluție apoasă cu pH 2,20 ($c = 5.10^{-5}$ M) prezintă un maxim de absorbție la 249,7 nm și un număr mai puțin pronunțat între 285,7—294,1 nm (fig. 1, pct. 4 c), în timp ce la un pH alcalin (8,70—11,60) se constată apariția a două maxime de absorbție cuprinse între 232,5—243,9 nm și 256,4—270,2 nm (fig. 1, pct. 4 a). În soluție alcoolică apar în plus două maxime la 209,8 nm și 253 nm față de cele din mediu acid, concentrația fiind aceeași.

La esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-nitrofenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic ($c = 4{,}95.10^{-5}$ M) în mediu acid maximele de absorbție se reprezintă sub forma unor zone largi cuprinse între 217—250 nm și 250—263 nm (fig. 2, pct. 5 c), în timp ce în soluții neutre și alcaline acestea sînt cuprinse între 243,9—256,4 și 263,1—285,7 nm (fig. 2, pct. 5 a). În metanol se evidențiază un maxim la 209,2 nm și o zonă între 250—277,7 nm, cu o valoare medie ce se poate estima la 263,1 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-nitrofenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic în concentrație 2.10^{-5} M este caracterizat prin-

tr-o bandă la 256,4 nm, în mediu acid (fig. 2, pct. 6 c), care se aplatizează foarte mult în soluţii alcaline (fig. 2, pct. 6 a). La cele alcoolice cu aceeaşi concentraţie apar o zonă la 208,3 nm şi un maxim la 256,4 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-nitrofenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic îşi grupează maximele de absorbţie în mediu alcalin în jurul lungimii de undă de la 285,7 nm ($c = 5.10^{-5}$ M) (fig. 2,

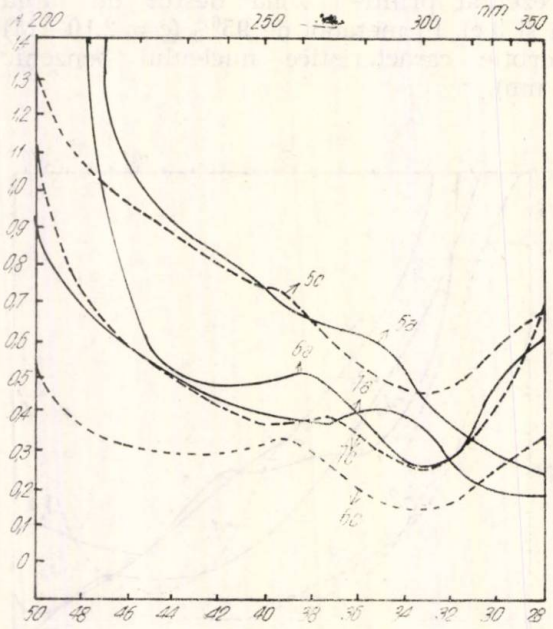


Fig. 2 — Spectrele în UV ale compuşilor 5, 6, 7 în funcţie de pH : 5 a) pH 11,60 ; 5 c) pH 2,10 ($c = 4,95.10^{-5}$ M) ; 6 a) pH 10,15 ; 6 c) pH 2 ($c = 2.10^{-5}$ M) ; 7 a) pH 11,90 ; 7 c) pH 2 ($C = 5.10^{-5}$M).

pct. 7 a), iar cele din mediu acid prezintă două valori la 277,7 nm şi 263,1 nm (fig. 2, pct. 7 c). Aceste valori sînt identice cu absorbţiile obţinute în soluţii alcoolice.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-carboxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic prezintă în soluţii acide ($c = 5.10^{-5}$ M) o zonă foarte largă cuprinsă între 238—263,1 nm (fig. 3, pct. 8 c) şi un maxim de absorbţie la 350 nm. În mediu alcalin există, de asemenea, o absorbţie cuprinsă între 263,1—277,7 nm cu o valoare medie apreciată la 270,1 nm (fig. 3, pct. 8 a). În metanol de 95% cu $c = 4,95.10^{-5}$ M se observă apariţia a trei benzi la 213,6 nm, 252,5 nm, 349,6 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-carboxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic se caracterizează prin prezenţa în soluţii acide a patru benzi de absorbţie la 218,6 nm, 282,4 nm, 285,7 nm, 346,2 nm şi o zonă la 253,1 nm ($c = 4,95.10^{-5}$ M ; fig. 3, pct. 9 c). În mediu alcalin se observă un efect hipsocrom de la 282,4 nm la 280,5 nm, celelalte absorbţii dispărînd (fig. 3, pct. 9 a), iar în metanol apare un efect batocrom pentru aceeaşi lungime de undă (de la 282,4 nm la 287,3 nm) şi o scădere a valorii de la 218,6 nm la 204,5 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-carboxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic are în soluţii cu pH acid ($c = 4,95.10^{-5}$ M) benzi de absorbţie cuprinse între 256,4 nm şi 276,2 nm (fig. 3, pct. 10 c), care în mediu alcalin se reduc la o singură lungime de undă (285,7 nm ;

fig. 3, pct. 10 a), apărînd totodată un punct izozbestic la 263 nm. Soluția alcoolică cu aceeași concentrație prezintă două maxime de absorbție la 204,9 nm și 263,1 nm.

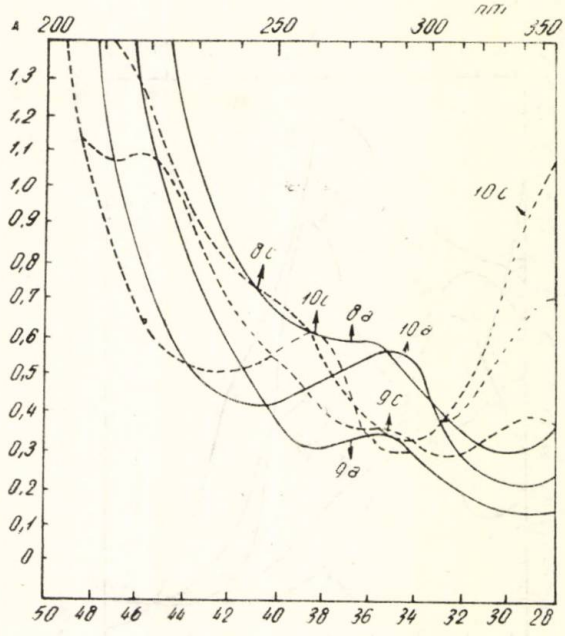


Fig. 3 — Spectrele în UV ale compușilor 8, 9, 10 în funcție de pH ; 8 a) pH 12,00 ; 8 c) pH 1,90 ($c = 5.10^{-5}$ M) ; 9 a) pH 11,60 ; 9 c) pH 1,80 ($c = 4{,}95.10^{-5}$ M) ; 10 a) pH 11,60 ; 10 c) pH 1,80 ($c = 4.95.10^{-5}$ M).

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-[p′-(5-metoxipiridinil(2)-sulfamil)-fenilazo]-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic prezintă în soluții acide ($c = 5.10^{-5}$ M) maxime de absorbție la 229,3 nm și 257,7 nm, care suferă o deplasare la 243,9 nm într-o soluție cu pH 6,30. În mediu alcalin, în afară de ultima absorbție mai apar două la 283,6 nm și 322,5 nm, iar în soluție metanolică se remarcă alte trei benzi la 202,4 nm, 229,3 nm, 263,1 nm și o zonă mai largă cuprinsă între 294,1 nm și 322,5 nm ($c = 5.10^{-5}$ M).

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-[p′-(4,6-dimetilpiridinil(2)-sulfamil)fenilazo]-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic se caracterizează în mediu acid prin două maxime de absorbție la 240,3 nm și 312 nm, care se modifică la 241,5 nm și 277,5 nm — 284,9 nm pentru soluțiile alcaline. În metanol cu aceeași concentrație ($c = 5.10^{-5}$ M) apar trei benzi la 206,6 nm, 218,3 nm și 265,9 nm.

SPECTRELE ELECTRONICE ÎN VIZIBIL

La derivatul care conține un radical fenil nesubstituit legat de cromoforul azo (compusul 1) apar două benzi de absorbție, una cuprinsă între 349,6—352 nm pentru soluțiile acide și metanolice, care caracterizează de fapt culoarea galbenă a acestui derivat în mediile respective și o bandă la 440 nm corespunzătoare coloratiei roșii-portocalii a soluțiilor cu pH alcalin.

Compușii care conțin un hidroxil fenolic grefat în pozițiile o-, m-, p- față de același cromofor (compușii 2, 3, 4) prezintă absorbții carac-

teristice tranziției $\pi - \pi^*$ care nu suferă variații mari în soluții acide (fig. 1 a, pct. 2 c, 3 c, 4 c) sau alcoolice. În schimb, la soluțiile alcaline efectul batocrom se intensifică foarte mult la izomerul para, ajungînd pînă la 473 nm (fig. 1 a, pct. 2 a, 3 a, 4 a).

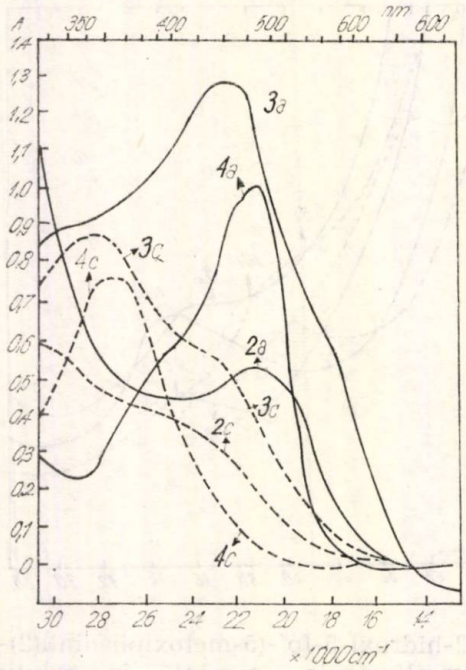


Fig. 1 a — Spectrele în vizibil ale compușilor 2, 3, 4 în funcție de pH : 2 a) pH 11,10 ; 2 c) pH 2,45 ($c = 10^{-4}$ M) ; 3 a) pH 11,60; 3 c) pH 1,70 ($c = 10^{-4}$ M) ; 4 a) pH 11,60 ; 4 c) pH 2,20 ($c = 5.10^{-5}$ M).

Cînd pe nucleul aminei aromatice diazotate se află o grupă nitro, cu puternice efecte batocrome, se constată că benzile de absorbție suferă și ele același efect în soluții alcaline (fig. 2 a, pct. 5 a, 6 a, 7 a). Astfel, pentru compușii 5, 6 lungimea de undă este de 453,5 nm, iar pentru compusul 7 este de 495 nm. În soluții cu pH acid benzile de absorbție sînt, de asemenea, deplasate spre lungimi de undă mai mari la izomerul para (compușii 5 și 6 la $\lambda = 352{,}1$ nm și compusul 7 la $\lambda = 373{,}1$ nm ; fig. 2 a, pct. 5 c, 6 c, 7 c). Aceeași observație se poate face și pentru soluțiile alcoolice (compușii 5, 6) la $\lambda = 354{,}6$ nm și compusul 7 la $\lambda = 380$ nm).

Compușii care conțin o grupă carboxil pe același nucleu prezintă efecte batocrome în soluții alcaline (compusul 8 la $\lambda = 421{,}5$ nm, compusul 9 la $\lambda = 454{,}5$ nm, compusul 10 la $\lambda = 467{,}2$ nm (fig. 3 a, pct. 8 a, 9 a, 10 a). O constatare asemănătoare se poate face și pentru soluțiile cu pH acid (fig. 3 a, pct. 8 c, 9 c, 10 c) sau metanolice.

Compusul 11 ($c = 5.10^{-5}$ M) prezintă o bandă la 467,2 nm caracteristică coloratiei roșie-portocalie din mediu alcalin și una la 360,7 nm atribuită nuanței galbene din soluțiile cu pH acid sau metanolice. La un pH apropiat de neutralitate (6,30) apare o zonă de absorbție mai largă la $\lambda = 454{,}5$ nm.

În domeniul vizibil, compusul 12 se caracterizează prin prezența a două zone, una pentru soluțiile acide cu lungimea de undă cuprinsă

între 364,9—367,6 nm, cealaltă pentru soluțiile cu pH alcalin care au lungimile de undă între 454,5—471,6 nm. În soluția metanolică se observă un efect batocrom la 381,6 nm față de valorile din mediu acid.

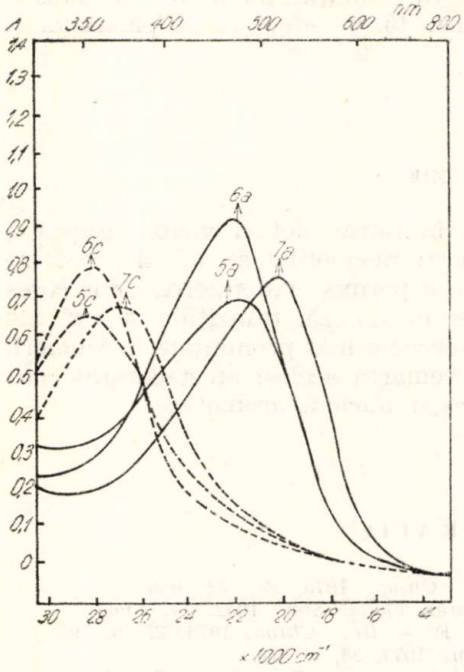


Fig. 2 a — Spectrele în vizibil ale compușilor 5, 6, 7 în funcție de pH ($c = 5.10^{-5}$ M) ; 5 a) pH 11,60 ; 5 c) pH 2,10 ; 6 a) pH 10,35 ; 6 c) pH 6,30; 7 a) pH 11,90 ; 7 c) pH 2.

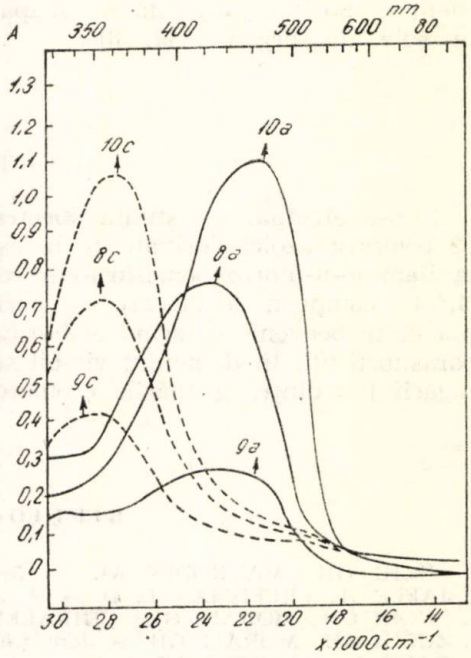


Fig. 3 a — Spectrele în vizibil ale compușilor 8, 9, 10 în funcție de pH (aceleași concentrații ca în UV) ; 8 a) pH 12 ; 8 c) pH 1,90 ; 9 a) pH 11,60 ; 9 c) pH 1,8 ; 10 a) pH 11,60 ; 10 c) pH 1,80.

DISCUȚII

Prezența radicalului fosfonic pe molecula benzenului influențează foarte puțin benzile de absorbție caracteristice acestuia, întrucît nu există o rezonanță între acest radical și inelul aromatic. Este probabil că atomul de fosfor, lipsit de orbitali „p" care să interacționeze cu electronii π ai nucleului aromatic, legătura —P—O (din grupa fosforil P=O) să nu prezinte un caracter apreciabil de dublă legătură care să creeze stări de rezonanță. Pentru diferiți compuși arilfosfinici și arilfosfonici apar deplasări ale vibrațiilor caracteristice tranziției $\pi - \pi^*$ ale benzenului de la 203,5 nm la 215—217 nm (banda E), iar pentru tranzițiile $\pi - \pi^*$ de la 254 nm, la 270—273 nm (banda B) (2).

Compușii arilfosfonici, cînd nu au alt substituent prezintă patru maxime de absorbție la 252 nm, 257 nm, 261 nm și 267,4 nm, care se modifică foarte puțin în funcție de pH (3). Prin substituirea unui atom de hidrogen din molecula benzenului cu o grupă —OH, apar benzi de absorbție la 277,7 nm (pH 7) și 295 nm (pH > 7), în timp ce la derivații para-dimetilaminobenzilfosfonici nu se evidențiază un efect batocrom (4).

Posibilitatea conjugării cromoforului azo cu celelalte grupe —C=O, —NO_2, determină deplasarea maximelor de absorbție către lungimi de undă mai mari, atît în domeniu ultraviolet, cît și vizibil. Acest efect este mai pregnant la compușii care conțin un astfel de substituent în poziția para față de grupa azo (5, 6), efect ce se păstrează și în solvenții organici (7, 8).

CONCLUZII

S-a efectuat un studiu spectral în ultraviolet și vizibil asupra a 12 compuși azoici derivați de la esterul monoetilic al acidului α-N-n-butilamino-0-hidroxibenzilfosfonic care a permis evidențierea unor corelări cu compușii de la care s-a pornit în sinteză, tranzițiile $\pi - \pi^*$ ale nucleului benzenic suferind efecte batocrome mai pronunțate la izomerii parasubstituți. În domeniul vizibil se remarcă același efect datorat conjugării p-π dintre grupările cromofore și nucleul aromatic.

BIBLIOGRAFIE

1. ZUCHI GH., MAVRODIN AL. — *Rev. Chim.*, 1975, *26*, 12, 986.
2. JAFFÉ H., FREEDMAN L. D. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1952, *74*, 1 069.
3. ZUCHI GH., MORAIT GH., CHIRALEU F. — *Rev. Chim.*, 1976, *27*, 9, 791.
4. ZUCHI GH., MORAIT GH. — *Rev. Chim.*, 1977, *28*, 6, 571.
5. DAUB L., VANDELBELT J. M. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1955, *77*, 4 535.
6. DAUB L., VANDELBELT J. M. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1949, *71*, 2 414.
7. DAUB L., VANDELBELT J. M. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1947, *69*, 2 714.
8. POGANI I., BANCIU M. — Metode fizice în chimia organică, Ed. Științifică, București, 1972.

Articol intrat în redacție la 3.IX.1981.

Indicele de clasificare : 546.18 : 545.822/.823.

SUMMARY

Gh. Zuchi — SPECTRUM INVESTIGATIONS IN THE PHOSPHORIC ACID CLASS. *II.* SPECTRUM STUDY IN ULTRAVIOLET AND VISIBLE LIGHT OF SOME AZO DERIVATIVES OF α-(N-n-BUTYLAMINE)-0-ETHYL-HYDROXYBENZYLPHOSPHONATE

Study in ultraviolet and visible light of some organic compounds with a phosphonic radical showed that the latter does not influence the absorption bands characteristic of the aromatic nucleus. Following introduction of chromophore groupes —N=N—, —NO_2, etc. the structure of the new compounds is significantly modified, bathochrome effects appeared generated by p-π conjugation between these groups and the aromatic sextet. Band E was displaced from 203.5 nm to 215—217 nm, band B from 254 nm to 270—277 nm. The same effects were noted within the range of visible light when the wave length was displaced to 500 nm in alkaline solutions, in compounds whose chromophore groups are substituted in the para position. This was also confirmed by the specific extinctions of these derivatives at higher values.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

В. Зотта, Жана Соаре, Елена Григореску — *Серийные исследования мочевины и тиомочевины. III. Новые ди- и тризамещаемые производные* 129

Д. Оцеляну, Мария-Агнес Димитриу, Г. Зуки — *Вклад в спектральное исследование I.R. и U.V. некоторых 2-имино-[бис 2,3-(2',6'-диметилацетанилидо)]-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазолов* 139

Адриана Попович, Вирджиния Янку — *Количественная оценка кальция, распространяемого в солях кальция в сочетании с водорастворимыми витаминами и с различными второстепенными веществами* 147

П. Петку, Е. Бордаш, Екатерина Андронеску — *Морфологические изменения на уровне надпочечных желез под воздействием экстракта Xanthium species* 153

Вирджиния Акимеску, К. Джеорджеску, Елена Чиобану — *Экстракция активных веществ из растений при воздействии ультразвука* 159

Летиция Попа, Лидия Попа, Марчела Теаха — *Токсичность мепробамата в сочетании с некоторыми депрессивными веществами центральной нервной системы* 163

М. Тэмаш, Х. Попеску — *Идентификация летучих компонентов в жидком экстракте Inulae radix* 169

Виорика Ходишан, Лучия Грегку — *Тритерпениновые сапонины в Viscum album L. собранные от различных хозяев* 173

Г. Дэнилэ, Зенаида Кожокару, Джеорджета Иоана Александреску, О. К. Мунджиу, М. Лазэр — *Исследования серии метилксантинов. II. Синтез некоторых N-(1,3-диметил-7-ацетилксантинов)-N'-ацил-гидразины с потенциальной биологической деятельностью* 179

Г. Зуки — *Спекрртальные исследования в классе фосфоных кислот. II. Спектральное исследование при ультрафиолетовых лучах некоторых азотистых производных α-(N, n-бутиламио)-о-гидроксибензилфосфонат этила* 185

Рефераты

SUMAR

Pag.

V. Zotta, Jeana Soare, Elena Grigorescu — *Cercetări în seria ureei și tioureei. III. Noi derivați di- și trisubstituiți* 129

D. Oțeleanu, Maria-Agnes Dimitriu, Gh. Zuchi — *Contribuții la studiul spectral în I.R. și U.V. al unor 2-imino-[bis 2,3-(2',6'-dimetilacetanilido)]-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli* 139

Adriana Popovici, Virginia Iancu — *Evaluarea cantitativă a calciului difuzibil în săruri de calciu în asociere cu vitamine hidrosolubile și diferite substanțe auxiliare* 147

P. Petcu, E. Bordaș, Ecaterina Andronescu — *Modificări morfologice la nivelul glandelor suprarenale sub acțiunea extractului de* Xanthium species 153

Virginia Achimescu, C. Georgescu, Elena Ciobanu — *Extracția principiilor active din plante sub acțiunea ultrasunetelor* 159

Letiția Popa, Lidia Popa, Marcela Teaha — *Toxicitatea meprobamatului în asociere cu unele substanțe deprimante ale sistemului nervos central* 163

M. Tămaș, H. Popescu — *Identificarea componentelor volatile din extractul fluid de* Inulae radix 169

Viorica Hodișan, Lucia Grecu — *Saponinele triterpenice din* Viscum album L *recoltat de pe gazde diferite* 173

Gh. Dănilă, Zenaida Cojocaru, Georgeta Ioana Alexandrescu, O. C. Mungiu, M. Lazăr — *Cercetări în seria metilxantinelor.* Nota II. *Sinteza unor N-(1,3-dimetil-7-acetilxantin)-N'-acil-hidrazine cu activitate biologică potențială* 179

Gh. Zuchi — *Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici.* II. *Studiul spectral în ultraviolet și vizibil al unor derivați azoici ai α-(N,n-butilamino)-0-hidroxibenziljosfonatului de etil* 185

Referate

1983 FEB 1 6

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația c. 2562

41 500

Lei 10

2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretar responsabil de redacție : conf. dr. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECu (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara). conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

4

OCTOMBRIE — DECEMBRIE 1982

CONTENTS

Page

Agnes Blaszek-Bodó, Judith Józsa, Ilona Kiss — *A study on the spectrophotometric determination of tricyclic anti-depressants with sulphophtalazin dyes* 193

V. Antonescu, L. Sommer, I. Predescu, P. Bârză — *Contributions to the physico-chemical study of flavonoids from Origanum vulgare* 201

P. Petcu, E. Bordaș, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — *Experimental studies on the diuretic effects of extracts from some species of Xanthium* 209

Elena Cristea, Șt. Tămășdan, Denisa Mihele, Gh. Cincă — *The influence of clonidine on the gastric secretion and mucosa of rats* 217

Al. Missir, V. Zota, Jana Soare, Ileana Chiriță, I. Petre, Al. Stan — *Studies on the series of 3, 4, 5-trimethoxybenzyl-thyoureid alcoxybenzoic acids* 225

Viorica Istudor, I. Ciulei, Stela Scarlet, Maria Drăcea — *Contributions to the phytochemical study of Cuscuta campestris Yunk var. typica f. orsoviana Buia species and testing of its cytostatic activity* 231

Aneta Verbuță, Nadia Paraschiv, V. Ciocănelea — *A study on the interaction of „Novadeps U", a romanian hydrogenated fat, with some antibiotics in onguents* 237

Agata Kovats, T. Bociat, M. Bojiță — *The uptake of mercury by the organism following the use of dermal preparations* 245

Michaela Pitea, Silvia Barbu, V. Zaharia — *The reaction of metallic ions with berberine. 1. Metallic sulphates of berberine* 249

Surveys

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8–10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXX OCTOMBRIE 4 DECEMBRIE 1982

Studiul dozării spectrofotometrice a substanțelor medicamentoase antidepresive triciclice cu coloranți din grupa sulfoftaleinelor

Agnes Blazsek-Bodó, Judit Józsa, Ilona Kis

Facultatea de farmacie, I.M.F. Tîrgu Mureș

REZUMAT

Substanțele medicamentoase antidepresive triciclice de tipul Amitriptilinei prezintă un caracter bazic, datorită azotului secundar sau terțiar din catena laterală. Cu coloranți acizi din grupa sulfoftaleinelor formează compuși colorați solubili în solvenți apolari, fiind extractibili cantitativ în $CHCl_3$. Pe baza acestui principiu s-a elaborat o micrometodă de dozare a Amitriptilinei, Nortriptilinei și a Doxepinei, încercînd aplicabilitatea reactivilor : albastrul de bromfenol, verdele de bromcrezol și purpura de bromcrezol. Compușii formați între substanțele de dozat și reactiv se extrag cu 5 ml $CHCl_3$ la 10 ph = 4,5, fiind fotometrabile la λ_{max} = 420 nm. Extractul cloroformic alcalinizat cu o soluție metanolică 0,4% de NaOH trece într-o culoare albastră violetă cu λ_{max} = 570 nm (în cazul albastrului de bromfenol) și 600 nm (cu purpura de bromcrezol), respectiv într-o culoare albastră λ_{max} = 615—620 nm, folosind reactivul verdele de bromcrezol. Se constată o liniaritate în domeniul de 1—50 μg substanță activă/6 ml. Liniaritatea curbelor de etalonare în cazul celor trei reactivi este bună. Efectuînd determinările cu verdele de bromcrezol coeficientul de corelație este excelent (r = 0,998). Realizînd dozarea în mediu bazic, se constată o sensibilitate mai mare a determinărilor. Metoda elaborată poate servi pentru determinarea principiilor active din forme farmaceutice sau în vederea unui control toxicologic.

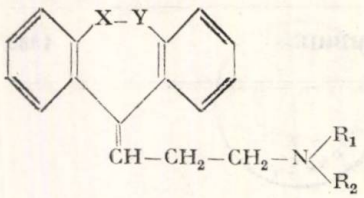
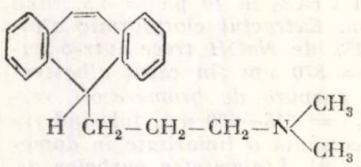
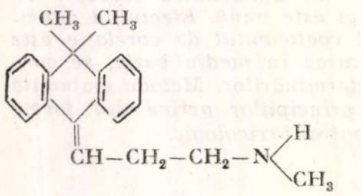
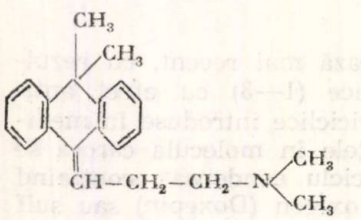
Antidepresive
Spectrofotometrie

În tratamentul bolilor psihice se utilizează mai recent, cu rezultate bune, substanțe medicamentoase triciclice (1—3) cu efect antidepresiv. Din gama largă a medicamentelor triciclice introduse în medicația psihiatrică am ales spre studiu substanțele în molecula cărora se află, între două cicluri aromatice, un heptaciclu condensat, conținînd numai atomi de carbon sau un heteroatom : oxigen (Doxepin) sau sulf

(Dothiepin), dar în fiecare caz catena este legată de heptaciclu prin legătură dublă (tabelul 1) (4). În urma tratamentului cu medicamente antidepresive triciclice, în plasmă, ser, urină și în diferite organe, pe lîngă

Tabelul I

Structura chimică a medicamentelor antidepresive studiate

Structura chimică			Denumire și sinonime
			
Z—Y	R_1	R_2	
—CH=CH—	$-CH_3$	$-CH_3$	Ciclobenzaprin
$-CH_2-CH_2-$	CH_3	$-CH_3$	Amitriptilina (Teperin, Laroxyl, Saroten, Tryptizol)
$-CH_2-CH_2-$	—H	$-CH_3$	Nortriptilina (Desitriptilen, Arontyl, Nortrilen, Sensival)
$-O-CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_3$	Doxepin (Aponal, Sinquan, Cidoxepin)
$-S-CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_3$	Dothiepin (Prothiaden)
			Protriptilin (Concordin, Vivactil, Maximed)
			Litracen
			Melitracen (Transabun, Dixeran)

substanța administrată apar și metaboliți cu structură și proprietăți chimice asemănătoare cu cele ale substanței de bază (5—11).

În vederea dozării acestor substanțe se propun metode gazcromatografice (12—18), determinări prin cromatografia la presiune înaltă (5, 11—22) sau determinări densitometrice bazate pe înregistrarea intensității fluorescenței compușilor separați pe cromatoplăci, metode cu sensibilitatea de ordinul ng-lor.

Avînd în vedere necesitatea determinării unor cantități de μg de substanță în scopul rezolvării unor probleme farmacologice sau toxicologice, ne-am orientat spre elaborarea unei metode de determinare spectrofotometrică cu sensibilitate și reproductibilitate mare. Pe baza datelor bibliografice, referitoare la dozarea alcaloizilor, a derivaților fenotiazinici și a altor molecule organice bazice prin formarea perechilor de ioni (săruri organice) cu coloranți acizi, am încercat aplicabilitatea unor indicatori de tipul sulfoftaleinelor, în scopul determinării cantitative a medicamentelor de tipul Amitriptilinei (4,23—35). Din grupa acestor coloranți am studiat condițiile optime de lucru folosind drept reactiv albastrul de bromfenol, verdele de bromcrezol și purpura de bromcrezol.

Moleculele organice bazice, la pH bine stabilit, formează cu acești coloranți acizi compuși liposolubili, extractibili cu solvenți apolari (benzen, $CHCl_3$, CH_2Sl_2). Natura chimică a acestor substanțe a fost studiată de Graf și colaboratorii (24—26), constatînd că, de fapt, nu are loc între baza organică și colorantul acid formarea unor complecși perechi de ioni sau asocieri moleculare, ci se formează săruri cu o capacitate de disociere redusă, datorită structurii chimice a moleculei de dozat, respectiv al colorantului utilizat. De obicei, atît substanța de dozat, cît și colorantul au un volum molecular mare, cu o grupare funcțională ionizabilă, partea apolară a moleculelor fiind dominantă în formarea proprietăților chimice.

REACTIVI ȘI METODĂ DE LUCRU

— Soluție apoasă de Amitriptilină, Nortriptilină și Doxepină (substanțe prezente sub formă de clorhidrați) 50 μg/ml

— Soluție de purpură de bromcrezol (într-un amestec de 10 ml apă și 1,6 ml NaOH 0,1 N se solubilizează 0,1 g purpură de bromcrezol și se completează cu apă distilată la 125 ml).

— Soluție de verde de bromcrezol (soluție apoasă (0,1 g%).

— Soluție de albastru de bromfenol (soluție apoasă 0,1 g%).

— Soluție tampon pH = 4,5 (2,66 g CH_3COOH glacial și 10,25 g $NaCH_3COO$ se completează cu apă la 500 ml).

— Cloroform p.a.

— Soluție de NaOH 0,5 N.

— Soluție 0,4% de NaOH în metanol absolut

— Spectrofotometru „Spekol".

METODA DE LUCRU

Din soluția etanol a substanțelor studiate, în eprubete gradate cu dop rodat, se prepară o serie de etalon cu conținut de 1 μg—50 μg substanță. La fiecare probă se adaugă 0,5 ml soluție tampon (pH = 4,5) și se completează cu apă la 5 ml. Se adaugă 4 picături din soluția colorantului și se amestecă prin agitare. Compusul format se extrage o

dată cu 3 ml și a doua oară cu 2 ml $CHCl_3$. Extractele cloroformice se unesc, se completează cu $CHCl_3$ la 5 ml și se alcalinizează cu 1 ml NaOH 0,4% — soluție metanolică.

Faza cloroformică slab acidă (pH = 4,5) are o coloratie galbenă (λ_{max} = 420 nm) fotometrabilă, iar după alcalinizare se formează o coloratie albastră (λ_{max} = 615—620 nm) cu verde de bromcrezol, o coloratie albastru-violetă (λ_{max} = 570 nm) în cazul albastrului de bromfenol, respectiv o coloratie violet-albastră (λ_{max} = 600 nm) cu purpura de bromcrezol. Determinarea se realizează față de proba martor.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În vederea elaborării unei metode sensibile de determinare spectrofotometrică a medicamentelor antidepresive triciclice (Amitriptilina, Nortriptilina, Doxepina) am studiat în prealabil condițiile de lucru : *pH-ul optim al extracției, numărul extracțiilor necesare pentru a asigura trecerea cantitativă a colorantului format în faza cloroformică*, valoarea lungimii de undă a absorbanței maxime, intervalul de concentrație în care legea lui Lambert-Beer este valabilă.

Dozînd Amitriptilina cu albastru de bromfenol (pH = 4,5), compusul galben format poate fi fotometrat la 420 nm. Această soluție alcalinizată cu 5 ml soluție apoasă de NaOH 0,5 N trece într-o formă colorată în albastru-violet, fiind reextrasă în faza apoasă alcalină (pH = 13). Curba de absorbție este redată în fig. 1 iar datele privind determinarea seriei etalon atît la pH acid, cît și la pH bazic este reprezentată în fig. 2. Ecuațiile liniilor de regresie, valoarea coeficientului de corelație sînt trecute în tabelul II. Din rezultatele obținute se constată o sensibilitate mai mică de aproximativ 2,4 ori a determinării realizate la pH acid (λ_{max} = 420 nm) față de rezultatele obținute prin fotometrarea fazei alcaline la (λ_{max} = 570 nm. Rezultate similare am obținut și în cazul determinării Nortriptilinei și Doxepinei cu albastrul de bromfenol.

Colorantul verde de bromcrezol a fost, de asemenea, folosit în scopul dozării substanțelor medicamentoase antidepresive triciclice. Determinarea extincțiilor unei serii etalon a fost realizată atît în mediu cloroformic la pH = 4,5 (λ_{max} = 420 nm), cît și după reextracția în faza apoasă alcalină a colorantului albastru λ_{max} 615—620 nm). Lucrînd cu cantități între 5—50 μg/5 ml substanță, se constată o liniaritate bună a curbei de etalonare (fig. 3).

Rezultatele determinării curbei de etalonare sînt redate prin calcul statistic în tabelul III. Ca și în cazul utilizării albastrului de bromfenol, sensibilitatea metodei este mai mare lucrînd în mediu alcalin, cu aproximativ 2—25 ori.

Din experiențele efectuate am dedus că există posibilitatea sensibilizării metodei. Pentru a evita două extracții ne-am propus modificarea metodei de lucru, evitînd reextracția în faza apoasă alcalină, prin alcalinizarea directă a fazei cloroformice cu 1 ml soluție metanolică de NaOH 0,4%. Prin acest procedeu se poate efectua determinarea cu o sensibilitate de 1 μg/6 ml soluție (fig. 4), constatînd o liniaritate bună în domeniul de 1—10 μg Amitriptilină/6 ml soluție cloroformică.

Colorantul purpura de bromcresol în condițiile de lucru menționate permite, de asemenea, realizarea dozării substanțelor studiate. Controlînd metoda propusă în vederea dozării Amitriptilinei în cazul unei

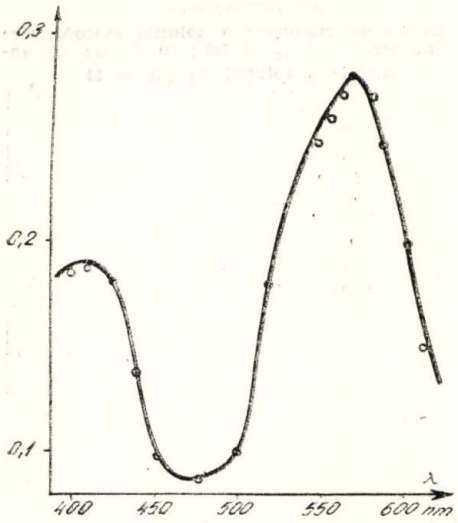


Fig. 3. — Curba de etalonare a Amitriptilinei. Reactiv : albastru de bromfenol
λ_{max} = 420 nm şi λ_{max} = 570 nm

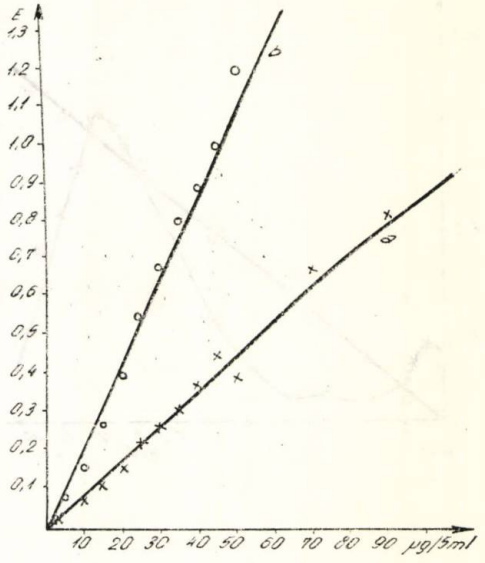


Fig. 2. — Curba de etalonare a Amitriptilinei. Reactiv : albastru de bromfenol

a) pH acid ; λ_{max} = 420 nm ; b) pH bazic ; λ_{max} = 570 nm

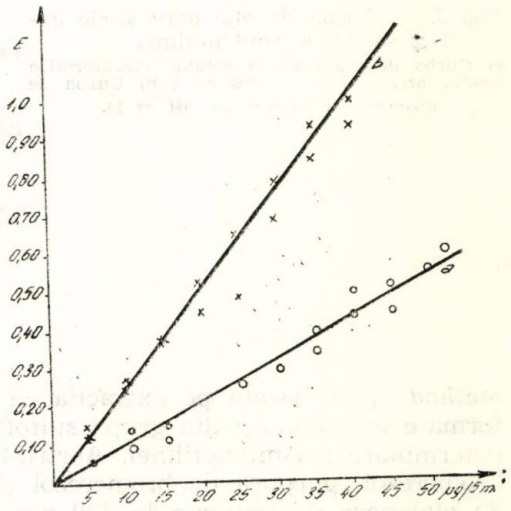


Fig. 3. — Curba de etalonare a Amitriptilinei realizată de :

a) pH = 4,5 ; λ_{max} = 420 nm ; b) pH = 13, λ_{max} = 615 nm ; Reactiv verde de bromcresol

serii etalon, se constată o liniaritate între 2—20 µg substanţă (fig. 5, curba a). În cazul acestui colorant valoarea absorbţiei maxime este la 600 nm (fig. 5, curba de absorbţie b).

În concluzia studiului întreprins se constată că substanţele medicamentoase antidepresive de tipul Amitriptilinei, datorită bazicităţii moleculei date de azotul terţiar sau secundar din catena laterală, pot fi dozate spectrofotometric prin metoda denumită în literatură *„acid dye*

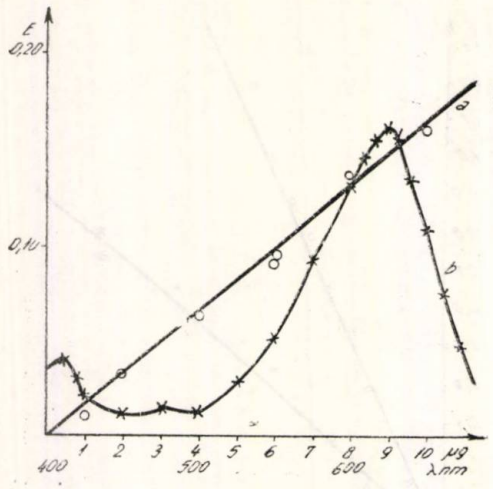


Fig. 4. — Curba de etalonare şi de absorbţie a Amitriptilinei. Reactiv : verde de bromcresol

a) Curba de etalonare a soluţiei cloroformice alcalinizate, λ_{max} = 620 ; b) Curba de absorbţie a soluţiei cu pH = 13

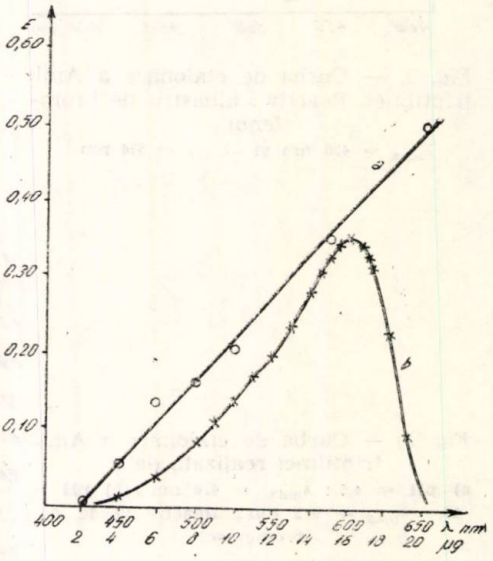


Fig. 5. — Curba de etalonare şi de absorbţie a Amitriptilinei

a) Curba de etalonare a soluţiei cloroformice alcalinizate, λ_{max} = 600 nm ; b) Curba de absorbţie a soluţiei cu pH = 13.

method" (24), bazată pe extracţia cu cloroform a sărurilor liposolubile formate cu coloranţi din grupa sulfoftaleinelor. S-a elaborat metoda de determinare a Amitriptilinei, Aortriptilinei şi a Doxepinei cu verde de bromcrezol, purpura de bromcrezol şi albastrul de bromfenol. Curbele de etalonare determinate la 420 nm (pH = 4,5) prezintă o liniaritate bună ; sensibilitate mai mare are metoda prin alcalinizarea fazei cloroformice şi determinarea extincţiei coloraţiei albastre sau albastru-violetă. Coeficientul de corelaţie (tabelul II) este excelent (r = 0,99) şi numai în cazul dozării Doxepinei a fost semnificativă (r = 0,961, respectiv 0,983).

Metoda elaborată poate fi folosită atît în vederea dozării acestor substanţe medicamentoase din forme farmaceutice, cît şi în scopul controlului toxicologic a lor.

BIBLIOGRAFIE

1. PÖLDIGER W. — *Ther. Umsch.*, 1968, 23, 9, 373.
2. PÖLDIGER W. — *Praxis*, 1966, 55, 39, 1 090.
3. RORIG H. R., KOCH H., MAYER E., RICHTER J., SELCHAU M. — *Pharmazie*, 1970, 25, 7, 389.
4. EBEL S. — Handbuch der Arzneimittel analytik. Verlag-Chemie Weinheim-New York, 1977.
5. MELISTRÖM B., BRAITHWAITE R. — *J. Chromatog.*, 1978, 157, 379.
6. FENIMORE D. C., MEYER C. J., DAVIS C. M. — *J. Chromatog.*, 1977, 142, 399.
7. FABER D. B., MULDER C., MAN IN'T VELD W. A. — *J. Chromatog.* 1974, 100, 55.
8. HAEFELFINGER P. — *J. Chromatog.*, 1978, 145, 445.
9. CLARKE E. G. C. — Isolation and identification of drugs. Pharmaceutical Press, London, 1978.
10. FABER P. B. — *J. Chromatog*, 1972, 74, 85.
11. BREYER V., REMMER H. — *Arch. toxikol.*, 1971, 28, 176.
12. COOPER T. B., SIMPSON G. M. — *Amer. J. Psychiat.*, 1978, 135, 3, 338.
13. NYBERG G., MARTENSSON E. — *J. Chromatog.*, 1977, 143, 491.
14. KRAAK J. C., BIJSTER P. — *J, Chromatog.*, 1977, 143, 499.
15. COOPER S., ALBERT J. M., DUGAL R., BERTRAND M., ELIE R. — *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, 1979, 29, 1, 158.
16. BURCH J. E., RADDATS N. A., THOMPSON S. G. — *J. Chromatog.*, 1979, 162, 351.
17. CONNOR J. N., JOHNSON G. F., OLOMON H. M. — *J. Chromatog.*, 1977, 143, 415.
18. HUCKER H. B., MILLER J. K. — *J. Chromatog.*, 1968, 32, 408.
19. BURKE O., SOKOLOFF H. — *J. pharm. Sci.*, 1980, 69, 2, 138.
20. ROMAN R., COHEN E. M., CHRISTRY M. E., HAGERMAN W. B. — *J. pharm. Sci.*, 1979, 68, 10, 1 329.
21. NORDHOLM L., HANSEN S. — *Analyst*, 1980, 105, 1 329.
22. HAMILTON H. E., WALLACE J. E., BLUM K. — *Analyst. Chem.*, 1975, 47, 7, 1 139.
23. VEJDELEK Z. I. KAKAC B. — Farbreaktionen in der spektrophotometrischen Analyse organischer Verbindingen, Ergänszungsband I., VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1980.
24. GRAF E.. RÖNSBERG W. — *Pharmazie*, 1980, 25, 10, 608.
25. ADAMSKI R., LUTOMSKI J., WISNIEWSKI J. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1967, 107, 6, 185.
26. GRAF E., VOGT W., BURK C. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1967, 107, 238.
27. GUPTA V. D. — *Zbl. Pharm.*, 1972, 111, 7, 764.
28. LOWRY J. B. — *J. pharm. Sci.*, 1979, 68, 1, 110.
29. RÜCKERT A., SCHÖNE J. — *Pharmazie*, 1962, 15, 442.
30. WESTERLUND D., BORG K. O. — *Acta pharm. sin.*, 1970, 7, 267 ; C.A., 1970, 73, 69 913.
31. CAILLE G., SAURIOL C., MOCKEE J. A., PANNISET J. C. — C.A., 1971, 74, 25 021 y.
32. SZÁSZ GY., NGUYEN BANG — *Acta pharm. hung.*, 1978, 48, 275.
33. SZÁSZ GY., NGUYEN BANG — *Acta. pharm. hung.*, 1979, 49, 280.
34. BURKE O., SOKOLOFF H. — *J. pharm. Sci.*, 1980, 69, 2, 138.

Articol intrat în redacție la 31.III.1982

Indicele de clasificare : 615.789 : 545.822

SUMMARY

Agnes Blaszek-Bodó, Judith Josza, Ilona Kiss — A STUDY OF THE SPECTROPHOTOMETRIC DETEMINATION OF TRICYCLIC ANTI-DEPRESSANTS WITH SULPHOPHTALAZINE DYES

Tricyclic anti-depressant drugs of the Amitriptyline type have a basic character, determined by the secondary or tertiary nitrogen in the lateral chain. These drugs form coloured compoundswith acid dyes from the sulphophtalazine group.

These compounds are soluble in non-polar solvents, and quantitative extraction with chloroform is possible. A micromethod for the determination of Amitriptyline, Nortriptyline and Doxepine is proposed, based on these principles. Several reagents have been tentatively applied including bromphenol blue, bromcresol green and bromcresol purple. The compounds that developed were extracted with 5 ml chloroform at pH = 4.5 and were measured by photometry at λ_{max} = 420 nm. The chloroform extract was rendered alkaline with a 0.4% methanol solution of sodium hydroxyde. When bromphenol blue was used the extract changed its colour to violet-blue with a λ_{max} = 570 nm, and when bromcresol purple was used the colour changed to bluewith a λ_{max} = 600 nm. When quantities ranging from 1 to 50 micrograms from the active substance per 5 ml of extract were measured there was satisfactory linearity, and the linearity of standard curves for all three reagents was good. When determinations were made with bromcresol green the correlation coefficient was excellent (r = 0.998). Determination in a basic environment increases the sensitivity. This method can be used for the determination of active substances from pharmaceutical forms for toxicologic controls.

РЕЗЮМЕ

Агнеш Блазек-Бодё, Юдит Иоса, Илона Киш — ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ ДОЗИРОВКИ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОТИВОДЕПРЕССИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПОМОЩЬЮ КРАСЯЩИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ГРУППЫ СУЛЬФОНФТАЛЕИНОВ

Трициклические противодепрессивные лекарственные препараты, типа Амитриптилина, обладают щелочными свойствами из-за содержащегося в боковой цепи вторичного или третичного азота. С кислотными красителями из группы сульфофталеинов они образуют окрашенные соединения, растворимые в аполярных растворителях и способные быть выделенными количественно с помощью $CHCl_3$. На основании этого принципа был выработан микрометод дозировки Амитриптилина, Нортриптилина и Доксепина и для этого была испробована применяемость следующих реактивов: бромфеноловая синь, бромкрезоловая зелень и бромкрезоловый пурпур. Соединения, которые образуются между подлежащими дозировки веществами и реактивом извлекаются с помощью 5 мл $CHCl_3$, при *ph*=4,5 и фотометрируются при λ_{max} = =420 nm. Хлороформный экстракт, подщелоченный 0,4%-ным металноловым раствором NaOH, переходит в сине-фиолетовый цвет, при λ_{max}=570 nm (в случае бромфеноловой сини (и 600 nm) с бромкрезоловым пурпуром), соответственно — в синий сцвет с λ_{max} = 615—620 nm, если используется реактив бромкрезоловой зелени. Отмечается наличие линейности в области 1—50 μг активного вещества/ 6 мл. Линейность кривых эталонирования этих трех реактивов — хорошая. В случае производства определений с помощью бромкрезоловой зелени, коэффициент корреляции-превосходный (r = 0.998). Отмечается более высокая чувствительность определений, если дозировка осуществляется в щелочной среде. Выработанный авторами метод может послужить для определения активных принципов в фармацевтических препаратах, или при производстве токсикологического контроля.

Contribuţii la studiul fizico-chimic al flavonoizilor din *Origanum vulgare*

Vasilica Antonescu, Lia Sommer, Irina Predescu, Paraschiva Bârză

Laboratorul de chimie fizică şi coloidală al Facultăţii de farmacie, I.M.F. Bucureşti

REZUMAT *S-a preparat un extract uscat conţinînd flavonoizii din* Herba origani *în care s-au identificat, prin cromatografie în strat subţire şi pe hîrtie, şi pe cale spectrală în U.V., vizibil şi I.R., 7 dintre componenţi, şi anume : 6,3',4'-trihidroxi-7-metoxiauronă (leptosidină), 5-hidroxi-3,7,3;4'-tetrametoxiflavona, 5,7,3'4'-tetrahidroxiflavona (luteolina), 5,7,4'-trihidroxiflavona (apigenina), 5,7,4'-trihidroxi-4-metoxiflaviliu (peonidina), 7-glicozidul 5,7,4'-trihidroxiflavonei (naringina), 3,5,7,3',4'-pentahidroxiflavan (catechina). S-a instituit o tehnică spectrală de determinare cantitativă globală a flavonoizilor din extract, pe baza măsurării absorbţiei la 280 nm.*

Flavone
Plante medicinale

Se ştie că *Origanum vulgare* se utilizează în medicina populară, pentru proprietăţile calmante. Planta intră în compoziţia ceaiului antibronşitic, datorită acţiunii de calmare a tusei. Ceaiul de *Origanum vulgare* prezintă şi acţiune stomahică. Extern se utilizează pentru combaterea unor nevralgii dentare. Cercetările farmacodinamice efectuate la Facultatea de farmacie Bucureşti, asupra extractului de *Origanum vulgare* (3) au evidenţiat : o acţiune de stimulare a secreţiei gastrice şi de diminuare a permeabilităţii capilare la şobolani, o acţiune antimicrobiană asupra unor stafilococi şi asupra florei banale din cavitatea bucală, precum şi o acţiune de inhibare a protozoarului *Opalina ranarum*.

În legătură cu compoziţia chimică, literatura de specialitate cuprinde un număr nu prea mare de lucrări care menţionează prezenţa, în părţile aeriene ale plantei, a uleiurilor eterice, constituite din mono- şi sesquiterpene, terpene oxigenate etc. (1, 4, 6, 9, 10, 11, 13, 15—17, 24, 26, 30). Doar cîteva lucrări menţionează prezenţa în această plantă a unor compuşi flavonoidici. Astfel, un grup de cercetători de la Facultatea de farmacie din Iaşi (19) menţionează prezenţa kampferolului şi, probabil, a acidului cafeic, iar un grup de cercetători polonezi menţionează prezenţa derivaţilor de metoxiflavonă, de luteolină, apigenină şi diosmetină (18).

Indicaţiile terapeutice ale ceaiului de *O.v.* se bazează mai ales pe conţinutul în uleiuri eterice. Avînd însă în vedere acţiunea de tip vitamină P a flavonoizilor, ne-am propus o contribuţie la studiul fizico-chi-

mic al compușilor din această clasă, prezenți în extractul de *O.v.*, în scopul realizării eventuale a unor forme farmaceutice.

Lucrarea de față cuprinde rezultatele cercetărilor noastre privind : a) obținerea unui extract concentrat în flavonoizi din *O.v.* ; b) separarea și identificarea componenților din extract ; c) instituirea unei metode de determinare cantitativă globală a flavonoizilor din extract.

a) *Obținerea extractului* flavonoidic din *Herba origani* — de proveniență Plafar — s-a realizat prin tratarea produsului pulverizat, cu metanol conținînd 1% acid clorhidric concentrat, în raport de o parte produs la trei părți solvent, g/v, urmată de fierberea la reflux timp de zece minute. Se separă extractul și se repetă operațiunea cu două părți solvent pentru o parte plantă, reunind extractele. După răcire, soluția se tratează cu eter etilic, în raport de cinci părți eter la o parte extract, agitînd continuu, pînă la depunerea flavonoizilor sub forma unui precipitat roșu-cărămiziu. Se îndepărtează lichidul și se spală precipitatul de 2—3 ori cu eter.

Randamentul realizat a fost de 3,5 g%. Produsul astfel obținut servește pentru analiza calitativă prin cromatografie și pe cale spectrală. Pentru determinarea cantitativă globală a flavonoizilor din plantă, extractul a fost purificat prin dizolvare și reprecipitare cu eter, din metanol acidulat.

Observații. Extracția se poate realiza și după degresarea plantei cu cloroform sau eter de petrol, pentru îndepărtarea clorofilei și a uleiurilor eterice. Precipitarea flavonoizilor din extract se poate face și cu cloroform. Precipitatele obținute cu cei doi solvenți au aspectul și spectrele de absorbție în U.V. și vizibil aproape identice.

b) *Separarea și identificarea flavonoizilor din extract* s-a realizat prin cromatografia pe hîrtie (Whatman nr. 1 și 4) și pe strat subțire (de silicagel G Merck). Analiza spectrală s-a efectuat cu aparatele Specord UV — vis și 75 IR C.Z. Jena.

În cercetările cromatografice s-au utilizat numeroase sisteme de solvenți de developare indicate în literatură pentru separarea flavonoizilor (2, 7, 8, 12, 20, 21, 27, 28). În cromatografia pe hîrtie s-a realizat separarea eficientă a componentelor din extract cu următoarele sisteme : 1) acid acetic 15% ; 2) acid acetic 60% ; 3) benzen-dioxan-acid acetic (90 : 25 : 4); 4) izopropanol-acid formic-apă (2:5:5); 5) terț-butanol-acid acetic-apă (5:3:2) ; 6) alcool izoamilic-acid acetic-apă (5:3:2). Revelatorii utilizați sînt cei indicați în literatură pentru evidențierea flavonoizilor. Dintre aceștia menționăm : vapori de amoniac, hidroxid de sodiu, acetat de sodiu, carbonat de sodiu, clorură ferică, clorură de aluminiu, acetat de plumb, acid sulfuric, acid azotic (5, 14, 29).

S-au cromatografiat atît extractul integral, cît și soluțiile etanolice ale precipitatelor obținute cu eter și cu cloroform. Eluția de pe hîrtia cromatografică a componentelor separate s-a efectuat cu etanol la 40°C. S-au efectuat spectrele în U.V. și vizibil ale extractului integral și ale eluatelor de pe cromatograme, precum și spectrul în I.R. al extractului uscat, prin pastilare în bromură de potasiu.

REZULTATE EXPERIMENTALE

Prin cromatografierea extractului în solvenții menționați s-au obținut, în general, în afară de clorofilă, nouă spoturi, dintre care : două roz și șapte incolore, care prezintă în lumina U.V. fluorescență de diferite nuanțe, înainte sau după tratarea cu diverși reactivi.

În figura 1 se prezintă spectrele în U.V. și vizibil ale extractului metanolic acidulat și ale precipitatelor obținute cu eter și cu cloroform, după dizolvarea acestora în etanol.

În figura 2 se prezintă spectrul în I.R. al extractului uscat obținut după precipitarea cu cloroform.

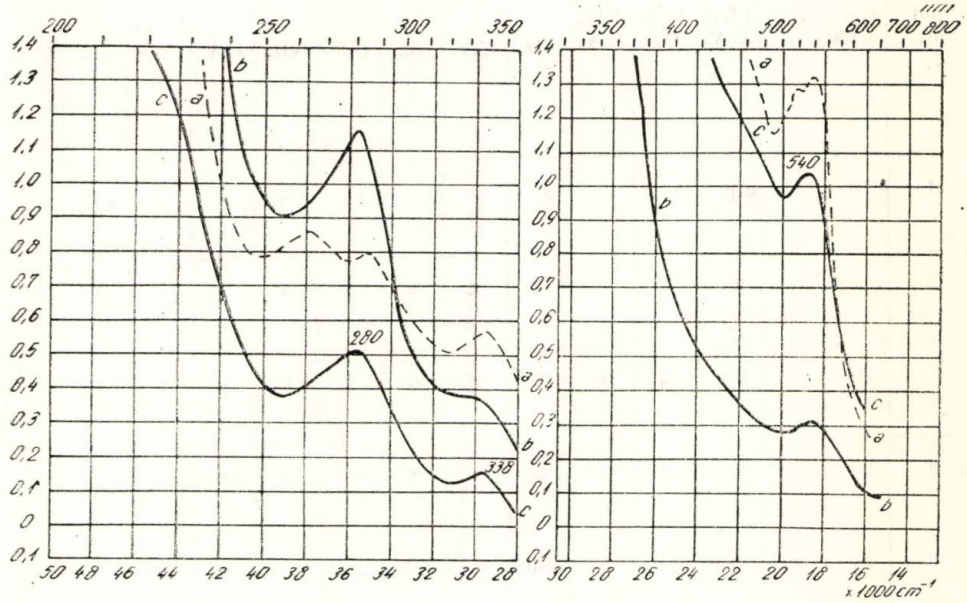


Fig. 1. — Spectrele în U.V. și vizibil ale : a) extractului în metanol acidulat din *Herba origani* ; b) soluției metanolice din precipitatul obținut cu eter ; c) soluției metanolice din precipitatul cu cloroform

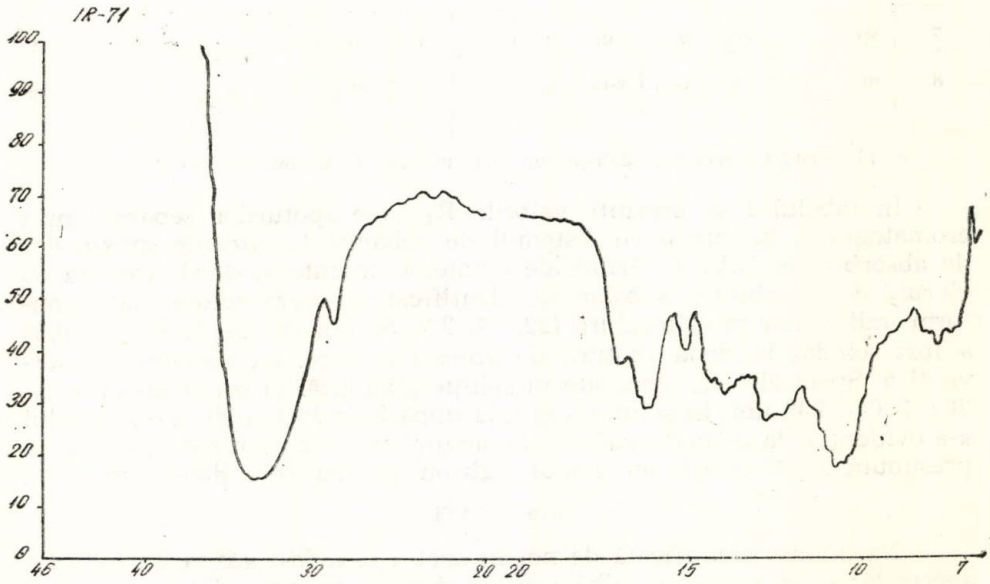


Fig. 2. — Spectrul în I.R. al extractului de *Origanum vulgare*

Rezultatele privind analiza cromatografică, pe hîrtie Whatman nr. 4, cu

Spot nr.	$R_f \times 100$	Viz.	Fluor U.V.	Vap. viz.	NH_3 U.V.	NaOH		Na_2CO_3		AcONa		$FeCl_3$ viz.	$AlCl_3$	
						viz.	U.V.	viz.	U.V.	viz.	U.V.		viz.	U.V.
1	0	—	g-p	b	b	g	—	—	—	—	—	—	—	—
2	5	—	g	g	g	g	g	g	v	g	—	—	g	g
3	20	—	b-r	g	g	g	g	g	g	g	g	v	g	g
4	39	—	--	g	a	g	—	v	v	—	gr	gr	gr	gr
5	58	r	a	g-v	a	g-b	m	v-b	gr	—	a	a	—	a
6	67	—	g-v	—	g-v	r	a	r	v-a	—	g-v	gr	—	gr-a
7	80	—	gr-a	g-n	m	r	a	r	m	—	m	—	—	g
8	96	—	a	r-m	r-m	g	—	—	gr	—	a	b-r	—	m

a=albastru; b=brun; g=galben; gr=gri; m=violet; r=roşu; v=verde

În tabelul I se prezintă valorile R_f ale spoturilor separate prin cromatografia pe hîrtie cu sistemul de solvenţi 1, poziţiile maximelor de absorbţie în U.V. şi vizibil ale eluatelor, înainte şi după tratarea cu clorură de aluminiu şi substanţele identificate pe baza acestor date, conform indicaţiilor din literatură (22, 14, 23). Spotul roz de la $R_f = 0{,}58$ a fost scindat în două spoturi, de aceeaşi culoare, cu sistemul de solvenţi 6. Spectrele lor, efectuate în soluţie etanolică, prezintă maxime la: 285, 330 şi 538 nm. În soluţia obţinută după hidroliza acidă a extractului s-a evidenţiat la cromatografiere un singur spot roz, fapt care ne face să presupunem că există un singur aglicon pentru cele două substanţe.

OBSERVAŢII

Naringina, identificată de noi în spotul 6, a fost găsită, tot pe cale spectrală, şi în substanţa albă care se depune în timp din soluţia etanolică a precipitatului.

Tabelul I

acid acetic 15 % și spectrală a extractului de *Origanum vulgare*

Acetat Pb viz.	HNO_3 U.V.	H_2SO_4 viz.	H_2SO_4 U.V.	Maximele de absorbție în U.V. și viz. (nm)	Deplasarea batocromă a benzii de la 300 — 380 nm, după tratarea cu $AlCl_3$	Substanța identificată	Maximele spectrale în U.V. și vizibil indicate în literatură (14, 22, 23)
—	b	—	g	254 ; 275(u) ; 325(u) ; 406	—	Leptosidina (6, 3′, 4′-trihidroxi-7-metoxiaurona)	255(u) ; 274(u) ; 327(u) ; 405
g—b	g-b	g	g	256 ; 269 ; 353	45 nm	5-hidroxi 3, 7, 3′, 4′-tetrametoxiflavona	255 ; 269 ; 353
g	m	g	g	257 ; 268(u) ; 353	40 nm	Luteolina (5, 7, 3′, 4′-tetrahidroxiflavona	257 ; 268(u) ; 353
g	—	g	—	265 ; 340	45 nm	Apigenina (5, 7, 4′-trihidroxiflavona)	265 ; 340
v	a-v	—	m-b	280 ; 333 ; 540	—	Peonidina (5, 7, 4′-trihidroxi-4-metoxiflaviliu)	280 ; 330 ; 542
—	a-v	b-p	a	282 ; 333	—	Naringina (7-glucozidul 5, 7, 4′-trihidroxiflavonei)	283 ; 333
r	m	—	m-b	258(u) ; 283	—	neidentificat	
—	b	b-m	b	230(u) ; 278	—	Catechina (3, 5, 7, 3′,4′-pentahidroxiflavan)	230(u) ; 278

Prezența antocianului identificat de noi în spotul 5 a fost confirmată prin existența în spectrul I.R. a benzilor de la 1 220, 1 410, 1 478 și 1 620 cm^{-1}, atribuite inelului piriliu. De asemenea, se observă benzile de la 840, 870, 915, 930, 970 cm^{-1}, atribuite glucopiranozei (fig. 3).

c) *Determinarea cantitativă globală a flavonoizilor din extract.* Întrucît spectrul extractului prezintă o maximă de absorbție la 280 nm, iar componentele separate prezintă absorbții semnificative sau maxime la această lungime de undă — absorbție care se datorește inelului benzoil din structura flavonoizilor — s-a instituit o metodă de determinare spectrofotometrică a componenților din extract, bazată pe măsurarea absorbției la 280 nm.

S-au utilizat soluție de extract purificat dizolvat în etanol 70%. Coeficientul procentului de absorbție, $a^{1\%}_{1cm}$, are valoarea 52 și absorbția

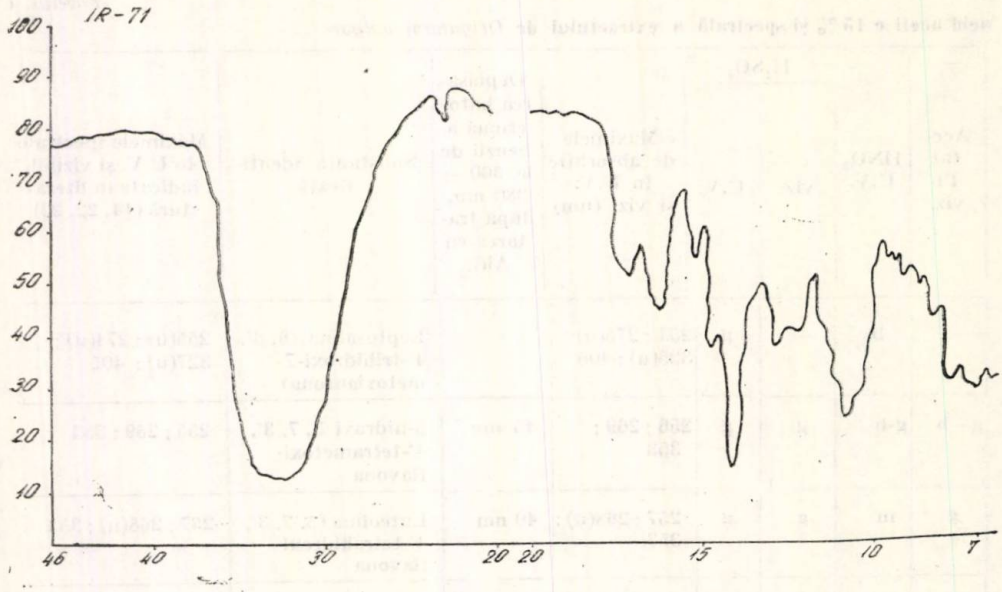


Fig. 3. — Spectrul în I.R. al spotului 5.

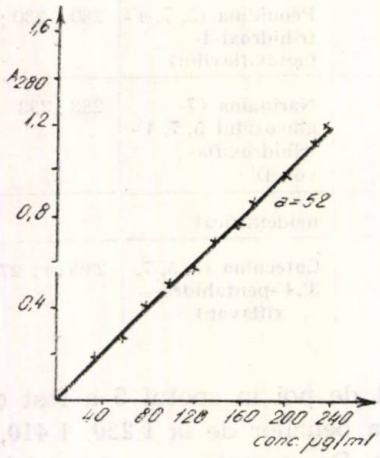


Fig. 4. — Variația absorbției în 280 nm a soluției în etanol 70% conținînd derivații flavonzoidici din *Origanum vulgare*

respectă legea Lambert-Beer pe domeniul de concentrații de la 20 la 240 µg/ml. În figura 4 se prezintă variația absorbției la 280 nm în funcție de concentrație.

MODUL DE LUCRU

Aproximativ 0,10 g extract uscat, exact cîntărit, se dizolvă în etanol 70%, într-un balon cotat de 100 ml, completînd la semn cu solvent. Din această soluție se iau 2,5 ml, se introduc într-un balon cotat de

25 ml şi se completează la semn cu solvent. Se măsoară absorbţia soluţiei la 280 nm. Concentraţia se calculează cu ajutorul formulei :

$$\text{Conc. } g\% = \frac{A \cdot d}{52 \cdot m}$$

în care A = absorbţia la 280 nm ; d = diluţia (1 000) ; 52 = $a^{1\%}_{1\,cm}$; m = cantitatea de extract cîntărită.

CONCLUZII

S-a preparat un extract concentrat în flavonoizi, din părţile aeriene ale plantei *Origanum vulgare*.

S-au identificat prin cromatografie şi spectral şapte dintre componenţii extractului.

S-a instituit o metodă spectrofotometrică de determinare cantitativă globală a flavonoizilor din extract, pe baza măsurării absorbţiei la 280 nm.

BIBLIOGRAFIE

1. BODRUG M. V. — Isv. Akad. Nauk. Mold. SSR Ser. Biol. Khim. Nauk., 1972, 81 (2), conf. C.A., 77, 85 747 m.
2. BUCHALTER L. — *J. pharm.*, 1971, *60*, 1, 144.
3. CRISTEA E., PREDESCU I., ALBULESCU D., FORSTNER S. — Simpozionul de farmacodinamie Timişoara, 16.V.1981, p. 49—52.
4. EL-ANTALBY H., AHMED S. — Pharmazie, 1975, *30*, 6, 400, conf. C.A., 83, 127 387 a.
5. FREI W., MALLET V. — *J. Chromatog.*, 1971, 59, 135.
6. GUSAKOVA S., KHOLMATOV K., UMAROV A. — *Khim. Prirod. Soedin.*, 1976, 2, 149, conf. C.A. 85, 59 595 f.
7. HALUK J., METCHE M. — *Chem. Anal.*, 1970, *52*, 11, 1 245.
8. HALUK J., METCHE M. — *Chem. Anal.*, 1971, 53, 3, 149.
9. JOUNOS C., LARRAIA M., PELT J. — *Plant. Med. Phytother*, 1972, 6, 4, 251, conf. C.A. 78, 75 766 y.
10. JOLIVET J., REY P., BOUSSARIE M. — *Plant. Med. Phytother.*, 1971, *5*, 3, 199, conf. C.A. 76, 49 812 z.
11. KAZANLIK B., ASLADZHOV N. — Symp. O. v. 1970 (Publ. 1972), 30—38, conf. C.A. 7 882 194 p.
12. KRAUSS J. — *J. Chromatog.*, 1972, 74, 155.
13. LAURANCE B., TERHUNE S., HOGG J. — *Phytochem.*, 1974, *13*, 6, 1 012, conf. C.A. 81, 47 433 f.
14. LEBRETON P., JAY M., VOIRIN N. — *Chem. Anal.*, 1967, *49*, 7, 375.
15. MAARSE H., VAN O. — *Flavour Ind.*, 1973, 4, 11, 477, conf. C.A. 81, 68 317 n.
16. MAARSE H., VAN O. — *Flavour Ind.*, 1973, 4, 11, 481, conf. C.A., 81, 54 275 j.
17. MAARSE H. — *Flavour Ind.*, 1974, 5, 11—12, 278, conf. C.A. 83, 5 085 e.
18. OLECHNOVICZ S., LAMER S. — *Herba Pol.*, 1975, *21*, 4, 347, conf. C.A. 85, 74 939 q.
19. MATEI I., SUBAŞ B., GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, *20*, 9, 561.
20. PARIS R., ROUSSELET R., PARIS M. — *Ann. pharm. franç.*, 1965, *23*, 7, 473.
21. PARIS R., ETCHEPARE S. — *Ann. pharm. franç.*, 1967, *25*, 12, 779.
22. PEACH K., TRACEY M. — Modern Methods of Plant Alanysis, Springer Verlag, Berlin, 1955.
23. RIBÉREAU-GAYON P. — Les composés phenoliques des végétaux, Dunod, Paris, 1968.
24. SCHADEN G., HESSE C. — *Mschr. Chem.*, 1976, *107*, 4, 929, conf. C.A. 85, 130 360 h.
25. SENDRA J., CERNAT P. — *Rev. Agroquim. Technol. Aliment.*, 1979, *19*, 1, 102, conf. C.A. 91, 198 775 b.

26. SINGH P., PATHAK R., SINHA G. — *Indian Perfum*, 1978, *22*, 2, 76, conf. C.A. 90, 115 812 a.
27. TORCK M., BESANGER L., PINKAS M. — *Ann. pharm. franç.*, 1971, *29*, 3, 201.
28. TORCK M., BESANGER L., PINKAS M. — *Ann. pharm. franç.*, 1969, *27*, 6, 419.
29. VERNOTTE P. — *Chim. Anal.*, 1971, *53*, 3, 155.
30. YOUNOS C., MORTIER F., PELT H. — *Plant. Med. Phytother.*, 1972, *6*, 3, 171, conf. C.A. 78, 33 784 x.

Articol intrat în redacție la 18.IX.1982.

Indicele de clasificare : 615.32 Organum vulgare

SUMMARY

Vasilica Antonescu, L. Sommer, I. Predescu, P. Bărăză — CONTRIBUTIONS TO THE PHYSICO-CHEMICAL STUDY OF FLAVONOIDS FROM *ORIGANUM VULGARE*

A dry extract was prepared, containing flavonoids from *Herba origani*, and seven of its components were identified with thin-layer and paper chromatography, as well as by spectral analysis in the UV, visible and IR ranges. The following components were identified : 6,3′,4′-trihydroxy-7-methoxyaurone (leptosidine), 5-hydroxy-3,7,3 ;4′-tetramethoxyflavone, 5,7,3′,4′-tetrahydroxyflavone (luteoline), 5,7,4′-trihydroxyflavone (apigenine), 5,7,4′-trihydroxy-4-methoxyflavilin (peonidine), 7-glycoside 5,7,4′-trihydroxyflavone (naringine), 3;5,7,3′,4′-pentahydroxyflavone (catechine). A spectral technique was applied for the global quantitative determination from the extract, based on measurments at 280 nm.

РЕЗЮМЕ

В. Антонеску, Л. Соммер, И. Предеску, П. Бырзэ — ВКЛАД В ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В *ORIGANUM VULGARE*

Авторы приготовили сухой экстракт, содержащий флавоноиды *Herba origani*, в котором, при помощи хроматографии на тонком слое и на бумаге, а также и по спектральному пути в ультрафиолетовом изучении, но с возможностью распознания и в инфракрасном излучении, они определили существование 7 составных частей, а именно: 6,3',4'-тригидрокси-7-метоксиаурон (лептосидин), 5-гидрокси-3,7,3;4'- тетраметоксифлавилин (апигенин), 5,7,4'-тригидрокси-4-метоксифлавилин (пеонидин), 7-гликозид 5,7,4'-тригидроксифлавона(нарингин),3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавон (катехин). На основании измерения абсорбции в 280 тн, авторы установили спектральный метод общего количественного определения флавоноидов, содержащихся в экстракте.

Cercetări experimentale privind acțiunea diuretică a unor extracte din speciile de Xanthium

P. Petcu, E. Bordaș, Ecaterina Andronescu, A. Zeic

Institutul de medicină și farmacie — Institutul de igienă și sănătate publică, Cluj-Napoca

REZUMAT

Acțiunea biologică a extractului din planta Xanthium *a relevat efecte deosebit de pozitive în tratamentul adenomului de prostată, cistopielite și litiază renală gravelară.*

În scopul elucidării mecanismului de acțiune la nivelul aparatului urogenital, autorii au experimentat acțiunea diuretică și a eliminării electroliților prin urină, a unor extracte obținute din 3 specii diferite ale genului Xanthium, *precum și a unui extract rezultat din amestecul celor 3 specii de* Xanthium spinosum L., Xanthium italicum L., *și* Xanthium strumarium L.

Rezultatele au evidențiat acțiunea diuretică diferențiată a celor 3 extracte luate în studiu.

În ceea ce privește efectul extractelor asupra eliminării electroliților din urină : Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^+ și Na^+ din experiment rezultă că nu se produc perturbări în bilanțul electroliților.

Plante medicinale
Diureză

Rezultatele deosebit de pozitive obținute în tratamentul adenomului de prostată, prostatită, cistopielită și litiază renală gravelară migrantă (1), precum și lipsa totală de toxicitate și reacții adverse (2, 3) cu extractul plantei *Xanthium spinosum L.*, ne-a determinat să întreprindem un studiu experimental a efectului diuretic a unor extracte obținute și din alte specii ale genului Xanthium.

În scopul elucidării mecanismului de acțiune la nivelul aparatului urogenital a extractelor din „ghimpe", genul *Xanthium*, ne-am propus urmărirea efectului diuretic și a eliminării electroliților Mg^{2+}, K^+, Ca^{2+}, Na^+ prin urină.

Formele farmaceutice luate în studiu reprezintă extractele obținute din 3 specii diferite ale genului Xanthium : *Xanthium spinosum L., Xanthium italicum L., Xanthium strumarium L.* care cresc în flora spontană a țării noastre. Aceste specii sînt cunoscute sub denumirea de ghimpe și sînt folosite în medicina populară în tratamentul bolilor de șezut.

MATERIAL ȘI METODĂ

În experimentul de față s-au folosit extractele apoase, în concentrație de 40%, obținute printr-un procedeu propriu, din speciile *Xanthium spinosum L., Xanthium italicum L., Xantihum strumarium L.*, precum

și un extract de aceeași concentrație obținut din amestecul celor 3 specii de *Xanthium*.

Ca animale de experiență au fost folosite 5 loturi de șobolani albi, masculi, cu greutatea corporală inițială, în medie de 240±5 g, alimentați obișnuit standardizat (tip Cantacuzino).

Extractele luate în experiment au fost administrate per oral, prin sondă gastrică, *à jeun*, în doze de 2 g în 5 ml soluție.

Inițial, animalele au fost prehidratate cu o cantitate de apă care a reprezentat 2,5% din greutatea corporală a fiecărui animal. După un interval de 2 ore de la prehidratare s-a administrat o cantitate de apă care a reprezentat 5% din greutatea corporală la animalele martor, iar la animalele tratate, 5 ml de extract împreună cu cantitatea de apă, ceea ce reprezintă 5% din greutatea corporală. Astfel, pe fiecare animal revine o cantitate de 4,9 ml/100 g greutate corporală.

Sub acțiunea fiecărui extract în parte efectul diuretic s-a determinat la intervale de 15 minute timp de 3 ore, comparativ cu martorii netratați, avînd în vedere că organismul elimină surplusul de apă în aproximativ 3 ore.

Diureza a fost urmărită timp de 24 de ore.

Pentru a avea o imagine completă cu privire la modul de acțiune a extractelor noastre asupra bilanțului hidroelectrolitic, am urmărit concentrația electroliților Na^+, K^+, Ca^{2+} și Mg^{2+} din urină, recoltînd la 3 și 24 de ore.

Determinările au fost efectuate prin metoda absorbției atomice cu aparatul Elmer-Perkin 300.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

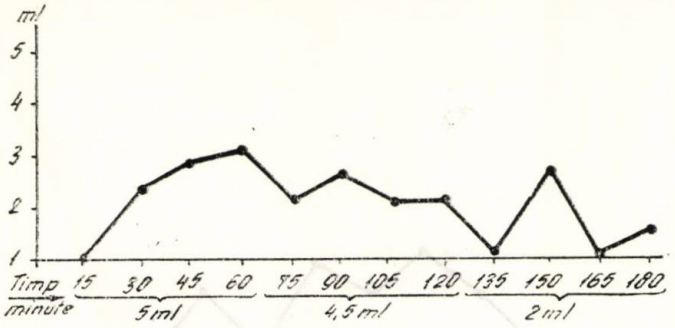
Diureza maximă la lotul martor s-a produs în primele 2 ore iar cantitatea eliminată după 3 ore a reprezentat 87,1% din cantitatea de lichid administrat (4,9 ml/100 g administrat și diureza de 4,3 ml/100 g) (fig. 1).

Rezultatele obținute pe lotul tratat cu extractele luate în studiu au demonstrat efecte diferențiate, în funcție de specia de plantă. Astfel, activitatea diuretică a speciei *Xanthium spinosum L.*, se apropie de valorile lotului martor, cu maximum de diureză în primele 2 ore pentru ca în ora 3-a să aibă diureză minimă de 0,3 ml. Cantitatea de urină eliminată a atins valori cuprinse între 2,8 ml/100 g, comparativ cu 4,3 ml/100 g a martorilor, ceea ce reprezintă doar 46,2% din cantitatea de lichid administrată (fig. 2).

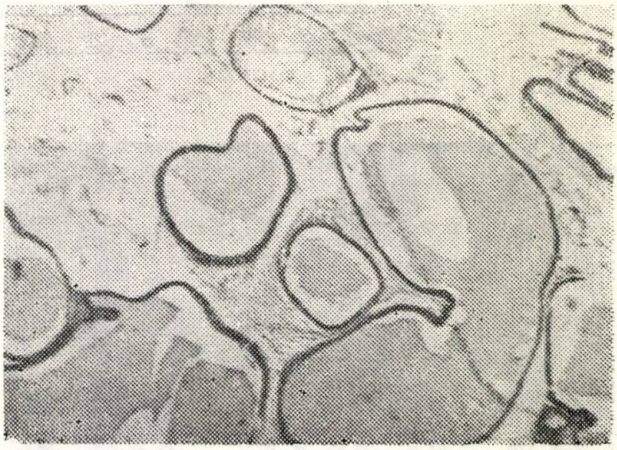
Acțiunea diuretică a extractului din *Xanthium italicum L.*, este minimă în prima oră, realizînd astfel o concentrație adecvată acțiunii, se accentuează progresiv, atingînd valori maxime în ora a 2-a. Cantitatea de urină eliminată după 3 ore reprezintă 60,3% din cantitatea de lichid administrată (2,9 ml/100 g, față de 4,9 ml/100 g) (fig. 3).

Extractul de *Xanthium strumarium L.*, prezintă efecte similare cu cele ale extractului din *Xanthium italicum L.*, cantitatea de urină eliminată după 3 ore reprezintă 59,4% din cantitatea de lichid administrată (2,9 ml/100 g, față de 4,9 ml/100 g) (fig. 4).

Rezultate semnificative au fost evidențiate după administrarea extractului obținut din amestecul celor 3 specii, manifestat printr-o diureză maximă în primele 2 ore, ca și la lotul martor cu eliminarea

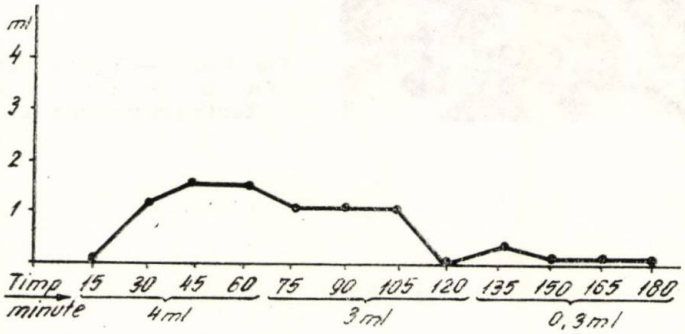


a

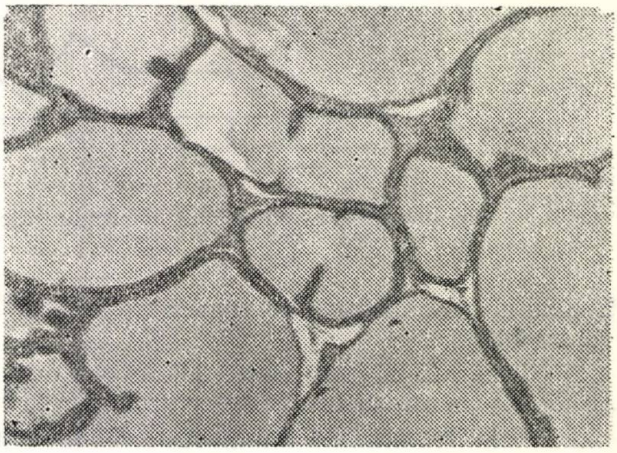


b

Fig. 1 a, b — Acțiunea diuretică a lotului martor

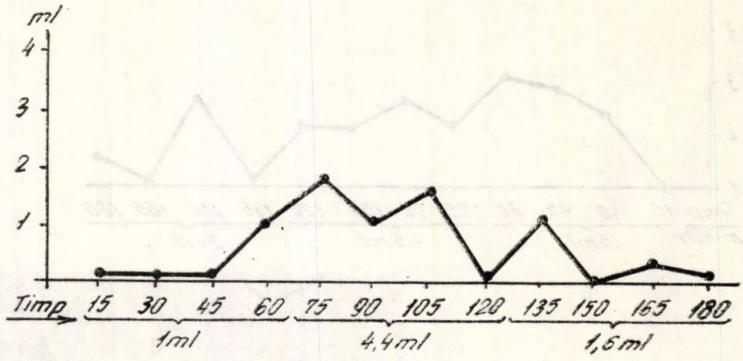


a

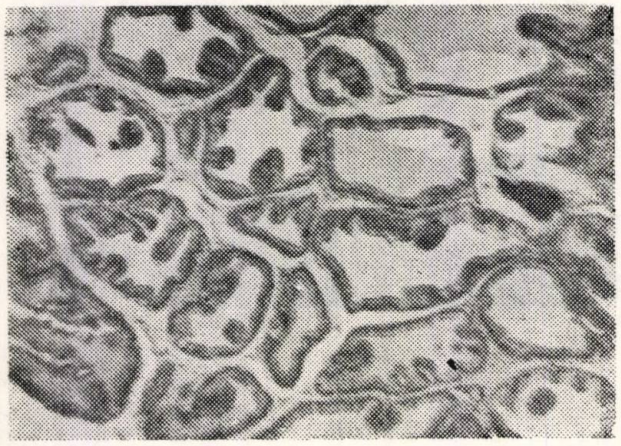


b

Fig. 2 a, b — Acțiunea diuretică a extractului de *Xanthium spinosum L.*



a



b

Fig. 3 a, b — Efectul diuretic al extractului de *Xanthium italicum L.*

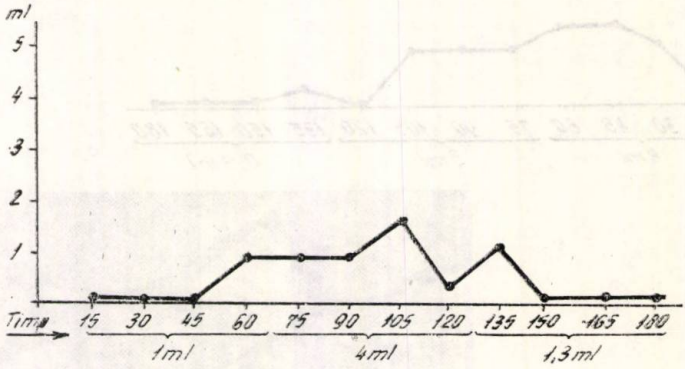


Fig. 4 — Efectul diuretic al extractului din *Xanthium strumarium L.*

lichidului administrat, în proporție de 82,0% (4,0 ml/100 g, față de 4,9 ml/100 g).

Urmărind diureza după 24 de ore atît la lotul martor, cît și la animalele tratate au fost relevate următoarele valori :

— la martor s-a înregistrat efectul diuretic de 6,8 ml/100 g ;

— la animalele tratate cu extract de *Xanthium spinosum L.*, diureza a fost de 5 ml/100 g ;

— la animalele tratate cu *Xanthium italicum L.*, diureza a fost de 3 ml/100 g ;

— în schimb, extractul de *Xanthium strumarium L.*, a provocat o diureză de 5,9 ml/100 g (fig. 5).

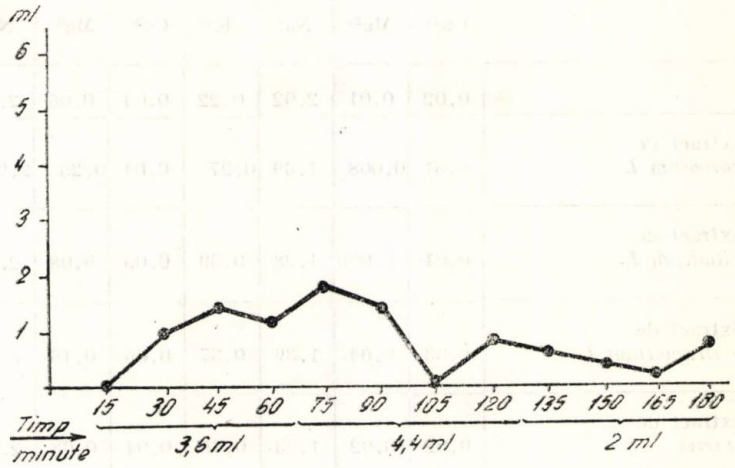


Fig. 5 — Acțiunea diuretică a extractului obținut din amestecul celor trei specii ale genului *Xanthium : X. spinosum, X. italicum* și *X. strumarium.*

Extractul obținut din amestecul celor 3 specii a produs un efect diuretic de 7,1 ml/100 g, fapt care relevă însumarea efectelor celor 3 specii.

Rezultatele cercetărilor asupra eliminării electroliților după 3 și 24 de ore sînt cuprinse în tabelul I din care se desprind următoarele aspecte :

— după 3 ore, respectiv 24 de ore, concentrațiile Ca^{2+}, Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+} prezintă valori care se încadrează în limitele normale, fapt care demonstrează că aceste extracte nu perturbează bilanțul electroliților în sensul unei eliminări crescute (tabelul I).

CONCLUZII

1. Extractele obținute din *Xanthium spinosum L., Xanthium italicum L.*, și *Xanthium strumarium L.*, experimentate individual, pe loturi de animale, la intervale de 3 ore și 24 de ore, au prezentat efecte diuretice diferențiate.

2. Extractul rezultat din amestecul celor 3 specii prezintă o acțiune diuretică apropiată ca valoare de cea a martorilor, ceea ce demonstrează însumarea efectelor biologice a acestor specii.

3. În ce privește efectul extractelor luate în studiu asupra eliminării electroliților din urină : Ca^{2+}, Mg^{2+}, Na^{+} și K^{+}, extractele luate în experiment nu perturbează bilanțul electroliților în sensul unei eliminări crescute a acestora.

Tabelul I

Concentrația electroliților Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+} în urina animalelor tratate cu extract de: Xanthium spinosum L. Xanthium italicum L., Xanthium strumarium L. și Xanthium species, la 3 ore și 24 de ore, după proba de diureză

Lot animale	după 3 ore				după 24 de ore			
	g/litru				g/litru			
	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Na^+	K^+
Martor	0,02	0,01	2,02	0,22	0,04	0,06	2,39	2,19
Tratat cu extract de *Xanthium spinosum L* 40%	0,01	0,008	1,69	0,27	0,04	0,25	2,98	3,81
Tratat cu extract de *Xanthium italicum L.* 40%	0,01	0,009	1,28	0,39	0,05	0,08	2,10	3,27
Tratat cu extract de *Xanthium strumarium L.* 40%	0,03	0,04	1,39	0,37	0,06	0,16	3,39	1,16
Tratat cu extract de *Xanthium species* 40%	0,02	0,02	1,53	0,45	0,04	0,08	2,74	2,99

Doza administrată : 2,0 g substanță/animal.
Extractele au fost de concentrație 40%

4. Rezultatele obținute în acest experiment se adaugă cercetărilor anterioare și ne îndreptățește să considerăm că extractul fluid total al celor 3 specii prezintă calități deosebite în tratamentul unor afecțiuni urogenitale.

BIBLIOGRAFIE

1. PETCU P., ECATERINA ANDRONESCU, PETRIȘOR G. — Tratamentul adenomului de prostată și al sechelelor după adenomectomie cu planta *Xanthium spinosum L., Farmacia (Buc.),* 1980, *4,* 217—221.
2. PETCU P., ECATERINA ANDRONESCU, RADU A., BORDAȘ E., ZEIC A., CIUPE M., CHIOREANU V. — Cercetări toxicologice și microbiologice asupra plantei *Xanthium spinosum L.,* Rezumatele comunicărilor la al VII-lea Congres național de farmacie, București, 1979, 507—508.
3. PETCU P., ECATERINA ANDRONESCU, RADU A., BEDELEANU D., VICTORIA BORZA — Cercetări fito-biochimice asupra plantei *Xanthium spinosum L.,* Rezultatele comunicărilor la al VII-lea Congres național de farmacie, București, 1979, 103—104.

Articol intrat în redacție la 11.V.1981.

Indicele de clasificare : 615.32 Xanthium — 017.716

SUMMARY

P. Petcu, E. Bordaş, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS ON THE DIURETIC ACTION OF SOME *XANTHIUM EXTRACTS*

The biological action of extracts of the *Xanthium* plant proved to be particularly favourable in the treatment of adenoma of the prostate, cystopyelitis and renal gravel lithiasis.

In order to study the mechanism of action in the urogenital tract, the authors experimented the diuretic action and urinary elimination of electrolytes of three different *Xanthium* species and of a mixt extract of the three species : *Xanthium spinosum L., Xanthium italicum L.* and *Xanthium strumarium L.*

The three extracts had a different diuretic action. Study of urinary electrolyte elimination : Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^{+} and Na^{+}, showed no perturbation in the electrolyte balance.

РЕЗЮМЕ

П. Петку, Е. Бордаш, Екатерина Андронеску, А. Зеик — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С МОЧЕГОННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НЕКОТОРЫХ ЭКСТРАКТОВ ВИДОМ *Xanthium*

Биологическое воздействие экстракта растения *Xanthium* показало особенно положительные результаты при лечении аденомы простательной железы, цистопиелитов и тяжелой почечно-каменной болезни.

С целью выяснения механизма воздействия на уровне урогенитального аппарата, авторы экспериментировали мочегонное воздействие и выделение электролитов через мочу некоторых экстрактов, полученных от трех различных видов *Xanthium*, а также экстракта, полученного из смеси трех видов *Xanthium spinosum L., Xanthium italicum L.* и *Xanthium strumarium L.* Результаты выявили дифференцированное мочегонное воздействие трех исследуемых экстрактов. Что касается эффекта экстрактов на выделение электролитов из мочи Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^{+}, Na^{+} то из эксперимента вытекает, что они не вызывают нарушений в количестве электролитов.

REFERATE

ATENOLULUL, UN NOU ANTIHIPERTENSIV, Amer. J. Pharm., 1981, 153, 1

Atenololul, 4/2-hidroxi-3/(metiletil) amino/propoxi/-benzenacetamida, este un $beta_1$ blocator adrenergic cardioselectiv folosit ca agent terapeutic în hipertensiune. El acţionează asupra receptorilor $beta_1$, spre deosebire de propanolol, ca blocator al receptorilor $beta_1$ şi $beta_2$. Receptorii $beta_1$ sînt localizaţi pe muşchiul cardiac, iar cei $beta_2$, pe musculatura bronhială şi vasculară.

Atenololul este recomandat pentru hipertensivi care suferă de astm sau alte boli bronhospastice, la care efectele bronhospasmului sînt induse de $beta_2$, a căror acţiune de blocare trebuie evitată. Numai în doze mari, medicamentul inhibă receptorii $beta_2$ şi antrenează efecte secundare (bronhospasm şi reducerea scurgerii sanguine, ce sînt afectate de beta-blocatori necardioselectivi).

Atenololul se foloseşte singur sau în asociere cu un diuretic de tip tiazidic. El este contraindicat în bradicardia sinusală, şoc cardiogenic. Din doza orală ingerată, 50% este absorbită, restul fiind excretat prin fecale, sub formă nemodificată. Niveluri sanguine sînt atinse după 2—4 ore de la ingerarea medicamentului. Este slab metabolizat în ficat şi se elimină pe cale renală. Numai 6—16% din doza absorbită se leagă de proteinele plasmatice. Eliminarea ($t_{1/2}$) este de cca 6—7 ore. Efectele persistă cel puţin 24 de ore. Doza uzuală este de 50 mg pe zi.

Efectele secundare sînt moderate şi trecătoare (bradicardie, ameţeli, obo-

seală, greață, raşuri ale pielii şi ochi uscați).

Produsul are o solubilitate de 26 mg/ml la 37°C şi de 300 mg/ml în acid clorhidric 1 N.

I. Popa

ALAFOSFALIN : UN NOU AGENT ANTIBACTERIAN DE SINTEZĂ, **Heinrich Koch,** Int. Pharm., 1981, II, 12, 266

Antibioticele b-lactaminice (peniciline, cefalosporine) interferă în biosineza pereților celulari ai bacteriilor manifestînd o stare de tranziție analoagă intermediarului D-alanil-D-alanină în biosinteza peptidoglicanului polimer din constituția peretelui celular.

Ținînd seama de acest fapt, s-a putut sinteza compusul acid L-alanil-L-1-aminoetilfosfonic (alafosfalin) care are un spectru larg antibacterian, fiind mai eficient față de suşele gramnegative. Organismele sensibile includ: *E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella, Serratia, Staphylococcus faecalis* şi *St. aureus.*

Noul agent chimic inhibă multe suşe rezistente chiar la ampicilină. După intrarea medicamentului în celula bacteriei, el este hidrolizat la acid L-1-aminofosfonic, principiul activ, blocînd formarea peptidoglicanului polimer prin inhibarea enzimei alanin-racemază, care converteşte L-alanina la constituentul peretelui celular. În bacteriile gramnegative, inhibarea racemazei este reversibilă, pe cînd la cele grampozitive inhibarea este ireversibilă şi progresează în timp.

Experimentările pe animale şi voluntari, prin administrare parenterală, au arătat că medicamentul are o absorbție rapidă, dînd vîrfuri plasmatice în 20 de minute. Timpul de înjumătățire a produsului este scurt (la om o oră). Medicamentul are o absorbție bună şi pe cale orală.

Alafosfalinul acționează sinergic cu unele antibiotice b-lactaminice, manifestînd o potențare considerabilă a lizei bacteriene.

Medicamentul este indicat mai ales în tratamentul gastroenteritei bacteriene şi în infecții ale tractului urinar.

I. Popa

Influența clonidinei asupra mucoasei și secreției gastrice la șobolan

Elena Cristea, Șt. Tămășdan, Denisa Mihele, Gh. Cicină

Laboratorul de farmacodinamie, Laboratorul de chimie sanitară, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *S-a urmărit punerea în evidență și stabilirea efectului hiposecretor gastric pe care îl produce clonidina administrată oral sau parenteral în experiment acut.*

S-a determinat relația dintre acest medicament antihipertensiv și substanțe care măresc secreția gastrică (cafeină și alcool etilic) stabilindu-se constanța acțiunii de scădere a activității secretorii gastrice a clonidinei.

Antihipertensive
Secreție gastrică
Șobolan

Clonidina, medicament antihipertensiv foarte activ, a fost cercetată și pentru alte acțiuni, între care efectele asupra aparatului digestiv.

Într-o lucrare anterioară s-a stabilit acțiunea clonidinei de scădere a hipersecreției salivare produse experimental la șoarece și efectul antispastic musculotrop (4). În continuarea studiilor noastre s-au investigat : influența clonidinei asupra activității secretorii gastrice la șobolan și interrelațiile cu unele stimulatoare ale secreției gastrice cum sînt alcool etilic și cafeina.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a utilizat soluții de clonidină 1/10 000 și 1/100 000 de fenilbutazonă 1%, serotonin-creatinin-sulfat 1‰, etanol 25%, cafeină citrat 1% și suspensie de acetazolamidă 1%.

1. S-a folosit în prima serie de testări tehnice descrisă de Shay (6) constînd în aplicarea unei ligaturi la nivelul pilorului de șobolan narcotizat cu eter etilic urmată de sutura peretelui abdominal. După aceea s-au repartizat animalele în loturi de cîte 15 șobolani și s-au tratat cu clonidină în doze cuprinse între 5—300 μg/kg subcutanat sau oral.

După 4,7 și 18 ore se sacrifică din fiecare lot cîte cinci animale, li se excizează stomacul, trecîndu-se conținutul gastric într-un cilindru gradat pentru măsurarea volumului.

După spălarea mucoasei gastrice sub un jet de apă se întinde stomacul pe o placă de contenție și se observă cu lupa mucoasa notîndu-se ulcerele după dimensiunea lor.

Sucului gastric colectat i se determină aciditatea liberă și totală prin titrare cu NaOH 0,1 N în prezența reactivului Töppfer-Linossier (6).

2. S-a cercetat apoi efectul clonidinei asupra acțiunii ulcerigene a fenilbutazonei administrată i.p., în doză de 150 mg/kilocorp două zile consecutiv. Tratamentul cu clonidină s-a făcut zilnic cu o oră înainte de injectarea agentului ulcerigen. La 24 de ore de la ultima injectare s-au sacrificat animalele și s-a examinat mucoasa stomacului cu notarea ulcerelor apărute, după dimensiuni (6).

3. S-a mai studiat și efectul clonidinei asupra ulcerelor experimentale produse la șobolan prin injectarea subcutanată (s.c.) de serotonin-creatinin-sulfat în doză de 30 mg/kilocorp, după tehnica descrisă de Lewis și colab. (8). Tratamentul s-a efectuat cu 30 de minute înainte de administrarea s.c., a serotoninei cu clonidină 15, 150 și 300 μg/kilocorp și acetazolamidă 100 mg/kilocorp.

Sacrificarea animalelor s-a făcut după 6 ore și după excizarea stomacului s-a examinat mucoasa gastrică, notîndu-se ulcerele după lungimea lor.

4. În ultima serie de cercetări s-a aplicat tehnica de perfuzie a stomacului la șobolan narcotizat, descrisă de Ghosh și Schild (cit. de 1, 2), pentru a stabili efectul clonidinei asupra activității secretorii a stomacului, cît și interrelațiile care apar la asocierea cu stimulatoare ale secreției gastrice cum sînt alcoolul etilic și cafeina.

S-au folosit 7 loturi de cîte 6 șobolani, care au fost astfel tratate :

Lotul I — clonidină 100 μg/kilocorp i.v.
Lotul II — alcool etilic 4 ml/kilocorp i.v.
Lotul III — clonidină 100 μg/kilocorp i.v. și după 15′ s-a administrat etanolul ca la lotul II
Lotul IV — alcool etilic 4 ml/kilocorp intragastric
Lotul V — clonidină 100 μg/kilocorp i.v. și după 15′ etanolul intragastric
Lotul VI — cafeină 50 mg/kilocorp intragastric
Lotul VII — clonidină 100 μg/kilocorp i.v. și după 15′ cafeină ca la lotul VI.

S-a perfuzat stomacul animalelor cu soluție de NaCl 9‰ înainte și după injectarea clonidinei, recoltările de probe pentru dozarea acidității, făcîndu-se la fiecare 30 de minute.

La animalele care au primit intragastric etanolul sau cafeina, perfuzia a fost oprită în primele 15 minute și după aceea s-a continuat în următoarele 15 minute.

S-a determinat apoi, la fiecare probă, conținutul în HCl prin titrare cu NaOH N/100 în prezența fenolftaleinei și s-a exprimat aciditatea totală în mEq HCl/l.

REZULTATE

1. La șobolanii cu pilorul legat, după 4 ore de la operație conținutul gastric a fost în medie de 5 ml/100 g animal, mucoasa stomacului a avut în medie 4,26 ulcere/șobolan, iar aciditatea liberă și aciditatea totală au fost egale cu 8,78 și, respectiv, 40,60 mEq HCl/l (tabelul I).

Tabelul 1

Acțiunea clonidinei administrată subcutanat la șobolani cu pilorul legat (Metoda Shay)

Substanța	Doze (mg/kg)	Cale de administr.	Sacrificare după :	Conținut mediu (ml/100 g animal)	Număr mediu ulcer/șobolan	Aciditate (mEq/l)			
						Liberă	E	Totală	
							Efect %		Efect %
—	—	—	4h	5,00	4,26	8,78	—	40,60	—
Clonidină	15	s.c.	4h	3,06	2,40	0	—	19,53	−51,90
”	75	s.c.	4h	3,58	2,30	0	—	27,45	−32,38
”	150	s.c.	4h	3,75	2,80	1,40	−84,05	29,53	−27,34
”	300	s.c.	4h	3,85	2,30	2,71	−69,25	21,32	−45,54
—	—	—	7h	3,06	4,20	21,92	—	51,23	—
Clonidină	15	s.c.	7h	1,48	3,20	0	—	58,63	+14,38
”	75	s.c.	7h	1,44	3,00	0	—	40,53	−20,90
	150	s.c.	7h	1,39	3,00	0	—	53,70	+ 4,82
”	300	s.c.	7h	1,32	3,00	0	—	50,97	0
—	—	—	18h	9,08	5,00	19,18	—	52,60	—
Clonidină	15	s.c.	18h	8,85	4,00	20,27	0	52,33	0
”	75	s.c.	18h	8,60	3,60	22,46	−17,10	56,16	+ 6,77
”	150	s.c.	18h	7,57	3,02	21,90	+14,18	52,05	0
”	300	s.c.	18h	7,23	3,00	18,90	0	58,00	+10,27

Tratamentul cu clonidină în dozele de 15, 75, 150 și 300 μg/kilocorp a produs efecte nete inhibitorii la nivelul stomacului, constînd în micșorarea volumului conținutului gastric (23%—34,80%) și scăderea numărului de ulcere/șobolan (cu valori cuprinse între 34% și 46%). Aciditatea totală este mai mică decît la martori cu valori cuprinse între 27,20—51,80% iar aciditatea liberă este absentă la șobolanii tratați cu clonidină în dozele de 15 și 75 μg/kilocorp și la loturile tratate cu 150 și 300 μg/kilocorp s.c., valorile acestei acidități sînt mult mai mici decît la animalele martor (cu 84% și 69%).

După 7 ore de la ligaturarea pilorului, tratamentul cu clonidină a produs de asemenea o scădere a volumului conținutului gastric mediu/100 g animal la toate loturile de șobolani la fel și a numărului de ulcere/șobolan. Aciditatea liberă a fost absentă dar aciditatea totală a prezentat valori apropiate de cele de la animalele martor.

După 18 ore de la operație, se constată că tratamentul cu clonidină, indiferent de doză are efecte hiposecretoare foarte slabe, volumul mediu al conținutului gastric fiind destul de mare și apropiat de cel de la lotul martor. La fel și numărul mediu de ulcere/șobolan și mai ales valorile acidității libere sau totale.

La determinarea acțiunii asupra secreției și mucoasei gastrice produsă de clonidină după administrarea orală la șobolanii cu pilorul legat se constată că după 4 ore efectul de scădere a conținutului gastric este sensibil apropiat de cel produs de injectarea s.c., a substanței (tabelul II). Mai mici sînt procentul de reducere al numărului mediu de ulcere/șobolan ca și valorile determinate pentru aciditatea liberă și aciditatea totală. Din acest motiv nu s-au continuat investigațiile la 7 și 18 ore — pentru calea de administrare orală a clonidinei.

Tabelul II

Acțiunea clonidinei administrată oral la șobolani cu pilorul legat (metoda Shay) sacrificați la 4 ore după operație

Substanțe	Doza (μg/kg)	Conținut mediu ml/100 g	Număr mediu ulcere șobolan	Aciditate (mEq/l)	
				Liberă	Totală
—	—	5	4,26	8,78	40,60
Clonidină	5	5,34	5,20	17,60	48,20
„	15	4,64	4,40	5,18	30,13
„	50	3,37	3,60	7,13	25,92
„	75	3,95	4,00	8,30	31,64
„	150	4,05	3,70	10,50	29,50
„	300	3,10	3,40	4,55	21,20

2. Efectul ulcerigen al fenilbutazonei nu este semnificativ redus de clonidina administrată subcutanat, întrucît numărul total de ulcere pe lotul de 5 șobolani, de la animalele tratate și martori este cuprins între 13 și 18 (tabelul III). Numai în cazul ulcerelor sub un mm lungime, se constată la martori numeroase ulcerații punctiforme și absența lor la loturile de șobolani tratați cu clonidină.

Tabelul III

Acțiunea clonidinei asupra ulcerelor experimentale produse prin fenilbutazonă*

Substanța	Doza µg/kg s.c.	Numărul total de ulcere/ lot	Număr mediu ulcere/ șobolan	Număr de ulcere			
				sub 1 mm	între 1—3 mm	peste 3 mm	total
—	—	20	4,0	numeroase punctiforme	12	6	20
Clonidină	15	17	3,4	—	6	11	17
”	75	13	2,6	—	11	2	13
”	150	15	3	—	12	3	15
”	300	24	2,8	—	8	6	14

* Tratamentul s-a făcut cu 60′ înainte de injectarea fenilbutazonei, 150 mg/kilocorp, în două zile, iar în a 3-a zi se sacrifică șobolanii, examinîndu-se mucoasa gastrică

3. Un efect protector mai mic al clonidinei s-a evidențiat la șobolanii tratați cu serotonină-creatinin-sulfat ca agent ulcerigen.

Numărul total de ulcere/lot este cu 20—30% mai mic decît la martori (tabelul IV). Acetazolamida folosită ca substanță etalon, are și ea un efect antiulceros moderat în cursul acestui model experimental (scădere 20%).

Tabelul IV

Acțiunea clonidinei și acetazolamidei asupra efectului ulcerigen al serotoninei-creatinin-sulfat

Substanța	Doza µg/kg	Cale de adm.	Ulcere				
			1—3 mm	4—8 mm	9—15 mm	Total	Efect %
—	—	—	8	8	4	20	—
Clonidina	15	s.c.	4	6	5	15	↓ 25
”	150	”	8	5	3	16	↓ 20
”	300	”	7	2	14	14	↓ 30
Acetazolamidă	100 000	”	11	3	2	16	↓ 20

4. Perfuzia gastrică la șobolanii narcotizați permite aprecierea activității secretorii a mucoasei gastrice și prin testările preliminare efectuate s-a constatat că peste 2 ore și 30 de minute de la instaurarea acestei tehnici, rezultatele obținute prezintă o mare variație — de aceea s-a limitat timpul de lucru la 90—120′ de la injectarea clonidinei.

Din tabelul V se observă efectul de scădere a acidității sucului gastric produs de clonidină administrată în doză de 100 µg/kilocorp i.v. maximum de eficacitate apărînd la 90 de minute de la injectare (scădere cu 48,94%).

Asupra hipersecreției gastrice produse de alcool etilic injectat i.v., sau introdus intragastric, clonidina se dovedește activă, scăderile acidității conținutului gastric fiind cuprinse între 37,44% și 63,28% — cea mai mare scădere apare la 60 de minute după injectarea i.v. a etanolului (63,28%) — efect care se menține și la 90 de minute, iar în cazul administrării intragastrice a alcoolului, maximumul acțiunii clonidinei de reducere a hipersecreției produse de etanol apare la 90 de minute.

Tabelul V

Acțiunea asupra secreției gastrice a clonidinei, alcoolului etilic și cafeinei

Nr. lot	Tratament cu	Doza Cale adm.	Aciditate gastrică (mEq.HCl/1) Inițial	la 30′	la 60′	la 90′	La 120′
I	Clonidină	100 μg/kg i.v.	40,60±7,3	32,90±6,1	25,2±4,6	20,7±4	27±3,1
II	Alcool etilic	4 ml/kg i.v.	15,48±3,7	28,0±7	32,66±10	26,04±5	20±1,8
III	Alcool etilic	4 ml/kg intragastric	26,85±1,9	66,9±17	34,5±10	27,07±8	—
IV	Clonidină + alcool etilic	100 μg/kg i.v. 4 ml/kg i.v.	34,48±8,3	23,75±5,7	12,66±2,4	13,18±3,28	10±3,4
V	Clonidină + alcool etilic	100 μg/kg i.v. 4 ml/kg intragastric	30,38±5,1	43,98±2,3	22,04±8,4	12,14±3,4	15±2,4
VI	Cafeină citrat	50 μg/kg intragastric	36,86±6,1	92,48±9,9	98,58±12	55,29±6,1	41±7,1
VII	Clonidină + cafeină citrat	100 μg/kg i.v. 50 mg/kg intragastric	42,01±8,4	65,2±5,5	43,52±10,4	20,31±4,5	—

Efectul stimulator al cafeinei, după administrare intragastrică este moderat redus de pretratamentul cu clonidină — respectiv după primele 30 de minute, aciditatea gastrică rămînînd crescută, pentru ca în următoarele 30 de minute să fie scăzută cu numai 3,5% și acțiunea de scădere, fiind intensă la o oră și 30 de minute, cînd diminuarea procentuală a acidității este egală cu 51,64 și să se mențină în continuare încă o jumătate de oră.

DISCUȚII

Cercetările privind efectul clonidinei asupra activității secretorii a stomacului au condus la stabilirea acțiunii hiposecretoare produsă după administrarea parenterală și orală.

Rezultatele obținute sînt în concordanță cu afirmațiile lui Höfke și Kobinger (7) privitoare la reducerea volumului și acidității gastrice produse de clonidină, administrată în diferite doze la șobolani cu pilorul legat. După acești autori, clonidina ar acționa printr-un mecanism simpatomimetic pentru producerea acestui efect.

Boissier și colab. (2) aplicînd tehnica perfuziei stomacului *in situ* la șobolan narcotizat, nu constată modificări semnificative ale pH-ului lichidului perfuzat după clonidină între doze cuprinse între 10 și 100 μg/kilocorp s.c.

A fost decelat și un efect antiulceros al clonidinei de ambele grupe de autori față de ulcerele produse prin rezerpină, contenție sau histamină.

În cercetările făcute de noi prin folosirea și a fenilbutazonei și a serotonin-creatinin-sulfatului s-a produs un efect protector, antiulceros de intensitate mai mică a clonidinei. Aceasta probabil datorită componentei simpatice pe care o influ-

enţează clonidina şi care se pare că are un efect redus în cursul producerii ulcerelor experimentale respective.

Asocierea clonidinei cu alcoolul etilic sau cafeină s-a cercetat plecînd de la faptul că bolnavii hipertensivi în cursul tratamentului cu acest medicament pot consuma şi soluţii extractive care conţin cafeină (cafea, ceai) sau băuturi alcoolice.

Din testările efectuate se relevă acţiunea de scădere a secreţiei gastrice stimulate de etanol sau cafeină. Mecanismul care intervine în acest proces de antagonizare a efectului celor două substanţe stimulatoare gastrice este probabil datorit unei acţiuni pe sinapsele adrenergice sau este determinat de influenţa pe care o are clonidina asupra reacţiilor biochimice ce intervin în formarea acidului clorhidric în glandele secretorii ale stomacului.

CONCLUZII

1. Clonidina administrată s.c., sau oral are efect de scădere a secreţiei gastrice, de reducere a numărului de ulcere/şobolan şi a aciditătii libere şi totale la şobolanii cu pilorul legat.

2. Clonidina scade moderat numărul de ulcere produse de injectarea de fenilbutazonă şi serotonin-creatinin-sulfat.

3. Clonidina la şobolanii cu perfuzie gastrică *in situ* produce o scădere a secreţiei gastrice normale sau stimulate prin alcool etilic sau cafeina (administrate i.v. şi intragastric).

BIBLIOGRAFIE

1. AMURE R. O., OMOLE A. A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1970, *22*, 425—5.
2. BOISSIER J. R., GINDICELLI I. F., LARN O. S., FICHELLE J. — *J. Pharm. Chim. (Paris)*, 1970, *1*, 1, 109—22.
3. CHAUMONTET M., CAPT M., GOLD-AUBERT PH. — *Arzneimittel Forsch.*, 1978, *28*, II, 11, 2 119—2 126.
4. CRISTEA E., GHERMĂNEAN S., NICHIFOR V., GLINISKI P. — Practica farmaceutică, 1978, 31—43.
5. DOBRESCU D. — Farmacodinamie, ed. a II-a, Edit. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1977.
6. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A. — Farmacodinamie (lucrări practice). Litografia I.M.F., Bucureşti, 1978.
7. HÖFKE W., KOBINGER W. — *Arzneimittel Forsch.*, 1966, *16*, 1 038—1 050.
8. LEWIS S., BEERSAERTS J. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, *126*, 359—64.

Articol intrat în redacţie la 16.I.1982.

Indicele de clasificare : 615.717—06 : 616.33—008.8—092.9

SUMMARY

Elena Cristea, Şt. Tămăşdan, Denisa Mihele, Gh. Cicină — THE INFLUENCE OF CLONIDINE ON THE RAT GASTRIC MUCOSA AND SECRETION

A study was carried out on the gastric hyposecretory effect of clonidine administered by oral or parenteral route, in acute experiments.

Investigation of the relationship between this antihypertensive drug and substances that increase gastric secretion (caffeine and ethylic alcohol) showed the constant decrease of gastric secretory secretion of clonidine.

РЕЗЮМЕ

Елена Кристя, Шт. Тэмэшдан, Дениса Михеле, Г. Чичинэ — ВЛИЯНИЕ КЛОНИДИНА НА СЛИЗИСТУЮ И ЖЕЛУДОЧНУЮ СЕКРЕЦИЮ У КРЫСЫ

Целью исследования было выявление и установление гастрического гипосекретирующего эффекта, вызываемого клонидином, принимаемым орально или парентерально, при обостренных случаях.

Было установлено соотношение между этим противо гипертензивным медикаментом и веществами, способствующими увеличению гастрической секреции (кофеин в этиловый спирт) и было установлено постоянство снижения гастрической секреции исследствие клонидина.

Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. V. 3,4,5-trimetoxibenzoil-tioureide

Al. Missir, V. Zolta, Jana Soare, Ileana Chiriță, I. Petrea, Al. Stan

Laboratorul de Chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Se descrie sinteza unor tioureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic, compuși noi, necitați în literatura de specialitate.*

Tioureide
Acid 3,4,5-trimetoxibenzoic
Ureide

Lucrarea reprezintă o continuare a cercetărilor noastre asupra derivaților acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic (1—3) la care testările farmacologice preliminare au pus în evidență efecte hipocolesterolemiante și de scădere a metabolismului bazal (4—6). Studiile efectuate s-au bazat pe constatarea că în structura unor produși naturali (rezerpina, colchicina etc.) cu acțiune biologică remarcabilă, se află nuclee aromatice alcoxilate, îndepărtarea sau modificarea acestor grupări determinînd diminuarea sau chiar dispariția acțiunii (7—9).

Domeniul menționat a fost dealtfel amplu abordat, numeroși derivați ai acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic fiind astăzi utilizați ca medicamente tranchilizante (Trimeglamid, Trioxazin), (10, 11), antiemetice (Trimetobenzamid) (12, 13) sau hipotensive și antifibrilante (Difenamilat) (14) ; acțiune tranchilizantă au și unele ureide ale acidului, ca de ex. 3,4,5-trimetoxibenzoil-butil-ureea (15). Pe de altă parte se cunoaște importanța terapeutică deosebită a unor derivați de tiouree dintre care menționăm : Tiocarlidul, Tiocarbamidina, Fluonilidul etc.

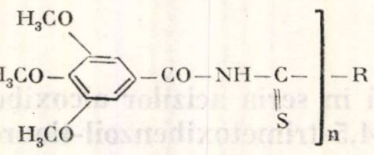
Bazați pe aceste considerente ne-am continuat cercetările de obținere a unor compuși care să întrunească într-o singură moleculă cele două fragmente structurale active — gruparea 3,4,5-trimetoxibenzoil și tioureea. Am obținut 11 compuși noi (I—XI), tioureice ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic, care pot fi încadrați în două grupe :

1. Fenilen-sau alchilen — bis (-acil-tioureide) (I—VIII) la care fracțiunile tioureidice sînt despărțite printr-un nucleu benzenic substituit sau nu, sau printr-o catenă alifatică de 2—6 atomi de carbon ; la unul din compuși (IX) atomii de azot neacilați ai fracțiunii tioureidice fac parte dintr-un ciclu piperazinic.

2. Acil-tioureide (X—XI) în care unul dintre atomii de azot face parte dintr-un nucleu piperazinic sau este substituit cu radicalul 2,6-dibrom-fenil.

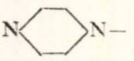
Structura produşilor obţinuţi este redată în tabelul I.

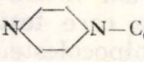
Tabelul I



R = —HN—A—NH— n = 2

I. A = $-C_6H_4-$(0)
II. A = $-C_6H_4-$(p)
III. A = $-C_6H_3(CH_3)-$(1, 2, 4)
IV. A = $-(CH_2)_2-$
V. A = $-(CH_2)_3-$
VI. A = $-(CH_2)_4-$
VII. A = $-(CH_2)_5-$
VIII. A = $-(CH_2)_6-$

IX. 

X.  n = 1

XI. R = $-NH-C_6H_3Br_2(2,6)$

Metoda de sinteză este o adaptare a procedeului Durant (16) de obţinere a unor derivaţi acilaţi ai tioureei prin condensarea acil-izotiocianaţilor cu diferite amine. În cazul nostru, 3, 4, 5-trimetoxibenzoil-izotiocianatul a rezultat la tratarea clorurii acidului cu tiocianat de amoniu, în acetonă anhidră, la reflux şi nu a fost izolat din mediul de reacţie, tioureidele formîndu-se după adăugarea componentei aminice respective şi încălzire o oră. Materiile prime, — acidul 3,4,5-trimetoxibenzoic şi clorura sa, au fost preparate prin metoxilarea acidului galic cu sulfat de dimetil şi respectiv clorurarea cu clorură de tionil.

Rezultatele determinărilor cantitative ale elementelor (tabelul II) au verificat structura, dedusă prin sinteză, pentru noii compuşi.

Structura a fost confirmată de analiza spectrală în I.R. care a pus în evidenţă atît grupele caracteristice comune, cît şi pe cele specifice ale compuşilor studiaţi.

Astfel, de exemplu, în spectrograma compusului IV este prezentă banda de vibraţie de întindere asimetrică şi simetrică a legăturii N—H amidic la 3 250 cm^{-1}. Se constată, de asemenea, prezenţa celorlalte benzi specifice grupei amidice, care însă, datorită efectelor de conjugare existente pe moleculă, sînt suprapuse în majoritatea cazurilor, cu benzile grupei tioamidice : la 1 665 cm^{-1} banda amidă I (frecvenţă caracteristică pentru grupa C=O), la 1 555 cm^{-1} banda amidă II (vibraţiile de legătură N—H şi C—N) cu aspect lat, datorită suprapunerii

Tabelul II

Determinarea cantitativă a elementelor

Număr compus	Formula brută	Greutatea moleculară	Determinare cantitativă C% t/e*	H% t/e	N% t/e	S% t/e
I.	$C_{28}H_{30}N_4O_8S_2$	614,68	54,71	4,92	9,12	10,43
			54,62	4,81	9,22	10,61
II.	$C_{28}H_{30}N_4O_8S_2$	614,68	54,71	4,92	9,12	10,43
			54,75	4,72	9,31	10,27
III.	$C_{29}H_{32}N_4O_8S_2$	628,71	55,39	5,13	8,90	10,20
			55,72	5,42	8,63	10,50
IV.	$C_{24}H_{30}N_4O_8S_2$	566,64	50,87	5,34	9,89	11,32
			50,61	5,50	9,95	11,53
V.	$C_{25}H_{32}N_4O_8S_2$	580,67	51,71	5,96	9,65	11,04
			51,45	5,62	9,82	11,21
VI.	$C_{26}H_{34}N_4O_8S_2$	594,69	52,51	5,76	9,42	10,78
			52,62	5,83	9,51	10,59
VII.	$C_{27}H_{36}N_4O_8S_2$	608,72	53,26	5,96	9,24	10,53
			52,95	6,20	9,60	10,20
VIII.	$C_{28}H_{38}N_4O_8S_2$	620,74	54,00	6,15	9,00	10,30
			54,06	6,52	9,12	10,07
IX.	$C_{26}H_{32}N_4O_3S_2$	592,68	52,69	5,44	9,45	10,82
			52,40	5,30	9,09	10,50
X.	$C_{21}H_{25}N_3O_4S$	415,49	60,70	6,07	10,11	7,72
			60,20	6,47	10,60	7,50
XI.	$C_{17}H_{16}Br_2N_2O_4S$	504,22	40,49	3,19	5,56	6,35
			40,86	3,58	5,71	6,30

* t = teoretic; e = experimental.

cu banda B tioamidică, la 1 190 cm^{-1} banda amidă III suprapusă cu banda eterică și la 735 cm^{-1} benzile amidă V și tioamidă F. Banda tioamidă G datorată unei vibrații a legăturii C—S este prezentă la 770 cm^{-1}, iar benzile tioamidice C și D, la 1 330 cm^{-1} și respectiv 1 120 cm^{-1}.

Vibrațiile de întindere simetrice și asimetrice ale legăturilor C—H din grupele C—H aromatice și metilenice determină picuri la 2 970 cm^{-1} și 2 860 cm^{-1}, iar banda de la 1 430 cm^{-1} a fost atribuită vibrațiilor de forfecare asimetrice ale grupelor $—CH_2—$ și $—CH_3$ suprapuse vibrațiilor nucleului benzenic; prezența acestuia este evidențiată și de o bandă la 1 590 cm^{-1}.

Vibrația de întindere simetrică a legăturii C—O—C este caracterizată de banda intensă de la 1 000 cm^{-1}, iar vibrația de deformare C—H în afara planului pentru nucleul benzenic tetrasubstituit de banda de la 870 cm^{-1}.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. N,N'-Bis-(3,4,5,-Trimetoxibenzoil-tiocarbamoil)-0-fenilendiamina.

La o soluție de 4,60 g (0,02 moli) clorura acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic în 30 ml acetonă anhidră se adaugă 1,60 g (0,02 moli) tiocianat de amoniu în prealabil uscat la 100° C și se încălzește la reflux o oră, sub agitare continuă. Amestecul de reacție se răcește, apoi se adaugă 1,08 g (0,01 moli) 0-fenilendiamină, dizolvată în 10 ml acetonă anhidră.

După încălzire la reflux încă o oră și răcire, amestecul se toarnă peste 500 ml apă ; precipitatul format, izolat prin filtrare, se recristalizează din alcool butilic normal ; rezultă 3,85 g (rdt. = 62,6%) substanță cristalizată în paiete strălucitoare galbene, p.t. = 213°C, solubilă la rece în acetonă, cloroform, DMSO, DMF și la cald în alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic, benzen, dioxan, insolubilă în apă.

II. N,N'-Bis-(3,4,5-Trimetoxibenzoil-tiocarbamoil)-p-fenilendamina

Compusul se prepară prin aceeași metodă, cu 1,08 g (0,01 moli) p-fenilendiamină. Prin purificare din alcool n-butilic, rezultă 2,70 g (rdt. = 43,90%) pulbere aciculară, galbenă, p.t. = 265°C, solubilă la rece în acetonă, cloroform, dioxan, DMSO, DMF și la cald în alcool-n-propilic, alcool n-butilic, benzen, insolubilă în apă.

III. N.N'-Bis-(3,4,5-Trimetoxibenzoil-tiocarbamoil)-2-metil-1,4-fenilendiamina

Modul de lucru asemănător, la condensare fiind necesare 1,22 g (0,01 moli) 2-metil-1,4-fenilendiamină. Prin recristalizare din amestec alcool izopropilic : cloroform (1:1) rezultă 3,50 g (rdt. = 55,60%), pulbere galben-brună, p.t. = 247°C, solubilă în acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMSO, DMF, la rece și în alcool etilic, alcool izopropilic, alcool propilic normal, la cald, insolubil în apă.

IV. N,N'-Bis-(3,4,5-Trimetoxibenzoil-tiocarbamoil)-etilen-diamina

Se aplică o tehnică de lucru asemănătoare folosind 0,60 g (0,67 ml) (0,01 moli) etilendiamină anhidră dizolvată în 10 ml acetonă anhidră. După recristalizare din alcool n-propilic rezultă 3,25 g (rdt. = 57,3%) pulbere albă, microcristalină, p.t. = 220°C, solubilă la rece în cloroform, dioxan, DMSO, DMF și la cald în alcool etilic, alcool n-propilic, benzen, insolubilă în apă.

V. N,N'-Bis-(3,4,5-Trimetoxibenzoil-tiocarbamoil)-trimetilendiamină

Se lucrează în mod similar cu 0,74 g (0,83 ml) (0,01 moli) trimetilendiamină. După recristalizare din alcool izobutilic rezultă 2,80 g (rdt. = 48,36%) pulbere cristalină albă, p.t. = 176°C, solubilă la rece în cloroform, acetonă, DMF și la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic, benzen, DMSO, insolubilă în apă.

VI. N,N'-Bis-(3,4,5-Trimetoxibenzoil-tiocarbamoil)-tetrametilendiadiamina

Modul de lucru similar compușilor precedenți, acil-izotiocianatul fiind condensat cu 0,88 g (1 ml) (0,01 moli) tetrametilendiamină. Prin recristalizare din alcool n-butilic rezultă 3,25 g (rdt. = 54,81%) pulbere cristalină, albă, p.t. = 191°C, solubilă la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic, cloroform, DMSO, DMF, insolubilă în apă.

VII. N,N'-Bis-(3,4,5-trimetoxibenzoil-tiocarbamoil)-pentametilendiamina

Se aplică aceeași tehnică de lucru cu 1,02 g (1,17 ml) (0,01 moli) pentametilendiamină. După recristalizare din alcool butilic normal re-

zultă 2,75 g (rdt. = 45%) pulbere albă, p.t. = 156°C, solubilă la rece în acetonă, cloroform, benzen, dioxan, la cald în alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic, insolubilă în apă.

VIII. N,N'-Bis-(3,4,5-trimetoxibenzoil-tiocarbamoil)-hexametilendiamină

Compusul se obține folosind aceeași tehnică de lucru cu 1,16 g (0,01 moli) hexametilendiamină. Se purifică prin recristalizare din alcool-n-butilic rezultînd 4,15 g (rdt. = 66,64%) cristale mici, albe, sidefoase, p.t. = 198°C, solubile la rece în cloroform, DMSO, DMF și la cald în alcool n-propilic, alcool n-butilic, benzen, dioxan, insolubile în apă.

IX. N,N'-Bis-(3,4,5-trimetoxibenzoil-tiocarbamoil)-piperazina

Modul de lucru asemănător, fiind necesare 4,60 g (0,02 moli) clorură a acidului, 1,60 g (0,02 moli) tiocianat de amoniu și 0,86 g (0,01 moli) piperazină anhidră. Prin recristalizare din amestec DMSO-apă (1:1), apoi spălare cu alcool etilic la fierbere, rezultă 3,75 g (rdt. = 63,27%) pulbere alb-gălbuie, p.t. = 228°C, solubilă la cald în dioxan, DMF, DMSO greu solubilă în alcool n-butilic, etilenglicol, insolubilă în acetonă, cloroform, acool etilic, alcool n-propilic, benzen, apă, la rece.

X. N-(3,4,5-trimetoxibenzoil-tiocarbamoil)-N'-fenil-piperazina

Tehnica de lucru identică, lucrîndu-se cu 4,60 g (0,02 moli) clorură a acidului, 1,52 g (0,02 moli) tiocianat de amoniu și 3,24 g (0,02 moli) fenilpiperazină. Prin recristalizare din alcool n-propilic se obțin 5,20 g (rdt. = 62,58%) pulbere gălbuie, solubilă la rece în acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMF, la cald în alcool etilic, alcool n-propilic, etilenglicol, insolubilă în apă.

XI. N-(3,4,5-trimetoxibenzoil-tiocarbamoil)-N'-2,6-dibromanilina

Se lucrează asemănător luînd în lucru 5,02 g (0,02 moli) 2,6-dibromanilină. După recristalizare din alcool etilic : alcool n-propilic (1 : 1) rezultă 4,70 g (rdt. = 46,62%) pulbere albă, microcristalină, p.t. = 229°C, solubilă la rece în acetonă, cloroform, dioxan, DMSO, la cald în alcool n-propilic, alcool n-butilic, benzen, DMF, insolubilă în apă.

CONCLUZII

În lucrare sînt prezentate sintezele a 11 compuși noi, necitați în literatura de specialitate, derivați ai acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic. Pentru fiecare compus s-au stabilit cele mai favorabile condiții de lucru în vederea obținerii unor randamente bune și au fost precizate principalele constante fizice.

S-a confirmat structura dedusă prin sinteză, prin analiza cantitativă a elementelor componente și prin spectrofotometrie în I.R.

BIBLIOGRAFIE

1. MISSIR AL., MIU C., CIONGA E. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, *25*, 2, 125.
2. MISSIR AL., ZOTA V., NEACȘU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1978, *26*, 3, 183.
3. MISSIR AL., ZOTA V., NEACȘU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1979, *27*, 4, 217.
4. CRISTEA ELENA, MURGU LUCIA, CRISTEA AURELIA, MISSIR AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1978, *26*, 1, 45.

5. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., CONSTANTINESCU IOANA — *Farmacia (Buc.), 26*, 4, 245.
6. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., RIZEA V., NICHIFOR MAGDALENA — *Farmacia (Buc.)*, 1979, *27*, 2, 91.
7. FURLENMEYER A., LUCAS R., MAC PHILLAMY H. B., MÜLLER J. M., SCHLITTLER E. — *Experientia (Bassel)*, 1953, *9*, 331.
8. DORFMAN L., HUEBNER C. F., MAC PHILLAMY H. B., SCHLITTLER E., ANDRE A. F. ST. — *Experientia (Bassel)*, 1953, *9*, 368.
9. NEUSS N., BOAR H. E., FORBES J. W. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 4 870.
10. BORSY J., FEKETE M., CZIZMADIA Z. — *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1961, 19, 310.
11. KUEHNE M. E., LAMBERT B. F. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1959, *81*, 4 278.
12. BENSLAY D. M., CUTCHEON MC. R. S. — *J. Pharm. Sci.*, 1961, *50*, 760.
13. GOLDBERG M. W., TEITEL S. — *Brevet SUA* nr. 2 879 293, 1959.
14. GARCIA A. A., RAMON C. J., BERJEJO L. J. — Brevet germ., nr. 2 545 329, 1976.
15. THYBUSCH D. — *Pharmazie*, 1966, 21, 310.
16. DURANT G. J., SMITH G. M., SPICKETT R. G. W., WRIGHT S. H. B. — *J. med. farm. Chem.*, 1966, 9, 26.

Articol intrat în redacție la 18.I.1981.

Indicele de clasificare : 547.495.6

SUMMARY

Al. Missir, V. Zota, Jeana Soare, Ileana Chiriță, I. Petrea, Al. Stan — INVESTIGATIONS ON THE ALKOXYBENZOID ACID SERIES V. 3,4,5-TRIMETHOXY-BENZOL-THIOUREIDS

The description is given of the synthesis of some thioureids of 3,4,5-trimethoxybenzoic acid, new compounds not yet mentioned in the speciality literature.

РЕЗЮМЕ

Ал. Миссир, В. Зота, Жана Соаре, Иляна Кириць, И. Петря, Ал. Стан — ИССЛЕДОВАНИЯ В СЕРИИ АЛКОКСИБЕНЗОЕВЫХ КИСЛОТ. У. 3,4,5-ТРИМЕТОКСИБЕНЗОЛ-ТИОУРЕИДЫ

Описывается синтез тиоуреидов 3,4,5-триметоксибензоевой кислоты, — новые соединения, не упомянутые в специализированной литературе.

Contribuții la studiul fitochimic al speciei Cuscuta campestris Yunk var. typica f. orsoviana Buia și testarea activității citostatice

Viorica Istudor, I. Ciulei, Stela Scarlet, Maria Drăcea *

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie
București

REZUMAT

Utilizarea speciilor de Cuscuta (tortel) *ca remedii populare, în unele forme de neoplasm, a determinat pe autori să efectueze un studiu fitochimic asupra unora dintre acestea.*

Cercetările desfășurate urmăresc stabilirea compoziției chimice și testarea fitobiologică a activității citostatice.

Atenția a fost îndreptată asupra prezenței cantitative a derivaților flavonici (0,12—0,15 g%), cumarinici (0,60—0,65 g%) și O D P (0,03—0,04 g%), care ar putea imprima o acțiune citostatică speciilor respective.

Prin determinările fitobiologice s-a precizat un efect mitoclazic de tip cromatoclazic atribuit, în primul rînd, derivaților lactonici.

Plante medicinale
Farmacodinamie

Speciile de *Cuscuta* (tortel, torțel, cuscută) (2, 20, 22) au stat permanent în atenția multor cercetători, ele fiind considerate cele mai periculoase buruieni parazite de carantină răspîndite în sudul și centrul Europei, sudul Asiei, nordul Africii, America și Australia. Prin pagubele ce le produc agriculturii, combaterea lor mai reprezintă încă o problemă pentru specialiști (14).

Pe lîngă aceste neajunsuri, cuscutele ne oferă totuși unele beneficii deoarece acestea sînt folosite în medicina empirică ca citostatice, coleretic-colagoge, antipiretice, antivirotice, antireumatice, acțiuni semnalate încă din antichitate de greci și tibetani (24).

În orientarea acestui studiu, în afara indicațiilor medicinii populare, am apelat și la corelația existentă între metabolismul și filogenia speciilor, între compoziția chimică și activitatea farmacodinamică.

* Lucrare comnicată la sesiunea științifică a cadrelor didactice din I.M.F. București, 4—5 decembrie 1980.

PARTEA EXPERMENTALĂ

Ca material de studiu am folosit specia *Cuscuta campestris Yunck var. typica f. orsoviana Buia (Cuscutaceae)* (22), recoltată de pe culturi de sfeclă de zahăr din Mircea Vodă (jud. Brăila). Analiza florală ne-a permis observarea caracterelor descrise în literatura de specialitate pentru această specie.

În scopul justificării acțiunii farmacodinamice am considerat necesar efectuarea unei analize chimice în a cărei orientare am folosit datele literaturii de specialitate privind speciile apropiate filogenetic.

Dintre constituenții chimici menționați, prezența derivaților cumarinici — în *Cuscuta lehmaniana, C. austrialis* (17), *C. trifolii* (9) — și a heterozidelor cardiotonice în *C. lehmaniana* și *C. australis* (17), ne-au atras atenția în mod deosebit, deoarece ambele grupe de principii active sînt citate ca răspunzătoare de acțiunea citostatică a produselor vegetale ce le conțin (11—13).

Efectuarea analizei chimice după metodele descrise în literatura de specialitate (8, 10, 16, 19, 25), ne-a condus la decelarea : carotinoidelor (18), sterolilor, O.D.P.-urilor, taninurilor, flavonelor, compușilor lactonici (cumarinici și cardiotonici), saponozidelor, ozelor, aminoacizilor (21) și rezinelor.

Dintre acestea, flavonele, cumarinele, heterozidele cardiotonice, saponozidele și O.D.P.-urile n-au fost semnalate anterior în *Cuscuta campestris.* Menționăm că reacțiile Mayer și Bertrand, pentru identificarea alcaloizilor, au fost negative.

Încercările de separare cromatografică pe strat de silicagel G Merck a derivaților cumarinici și flavonici au condus la separarea mai multor spoturi ce prezintă caracteristicile flavonelor sau cumarinelor față de revelatori, dar care n-au putut fi încă identificate (1).

Determinările cantitative ale acestor constituenți efectuate colorimetric ne-au permis stabilirea unui conținut de 0,60—0,65 g% derivați cumarinici exprimați în cumarină (23) ; 0,12—0,15 g% flavone exprimate în rutozidă (3) și 0,03—0,04 g% ODP exprimate în acid cafeic (15).

Prezența O.D.P.-urilor în specia studiată explică utilizarea produsului în medicina populară ca remediu coleretic-colagog, în timp ce derivații lactonici (cumarinici sau cardiotonici) ar putea imprima produsului o eventuală acțiune citostatică.

De aceea în continuarea cercetărilor ne-am propus să testăm produsul în vederea stabilirii unei eventuale activități citostatice.

Pentru aceasta am apelat la metoda fitobiologică pusă la punct de Constantinescu și colb. (4—7), care, prin numeroasele studii efectuate precizează calitățile superioare de reactiv biologic ale unor organe de plante cu intensă activitate proliferativă, cum sînt rădăcinile embrionare ale cariopselor de grîu *(Triticum vulgarae Mill).*

Cariopsele de grîu utilizate în cercetările noastre au fost procurate de la I.C.C.P.T. Fundulea.

Probele de analizat au fost constituite din soluția alcoolică 5%, concentrată la reziduu, care a fost apoi dizolvat în cantitate corespunzătoare de apă la cald (sol. A) și infuzia 5% (sol. I).

Conform tehnicii indicate de autori, soluțiile de analizat au fost diluate cu apă în cantitățile înscrise în tabelul I.

Tabelul I

Proba	ml sol. de anal.	ml apă	vol. total ml	Proba	ml sol. de anal.	ml apă	vol. tot. ml
Martor	—	15	15	Martor	—	15	15
A_1	1	14	15	I_1	1	14	15
A_2	3	12	15	I_2	3	12	15
A_3	5	10	15	I_3	5	10	15
A_4	7	8	15	I_4	7	8	15

Modificările filmului mitotic din meristemele radiculare au fost urmărite la 3, 6 și 24 de ore, în probele de analizat și în martor. Examinarea preparatelor am efectuat-o la microscopul de cercetare I.O.R. (obiectiv 90 ×).

După 3 și 6 ore, în cazul probelor A_2, A_3, I_2 și I_3 am observat frecvente pseudometafaze (fig. 1—4), modificări ale nucleilor (alungire, forme colțuroase) (fig. 5—6), punți telofazice (fig. 7—8) și apariția celulelor binucleate (fig. 9).

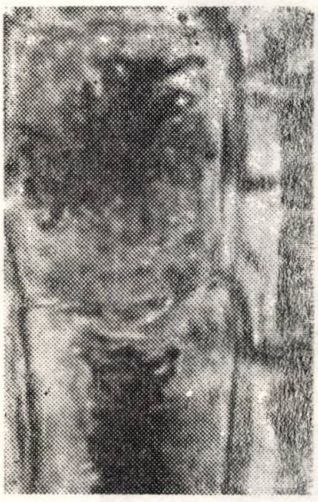


Fig. 1

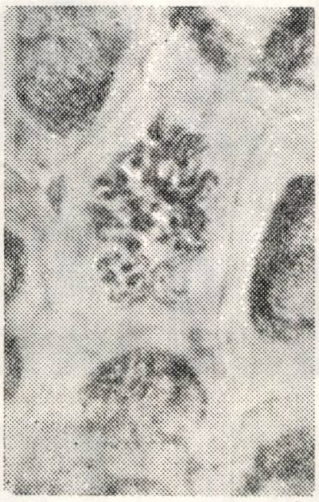


Fig. 2

Fig. 3

Probele A_4 și I_4 conțin doze toxice deoarece celulele meristemelor prezintă nuclei vacuolizați și nucleoli hipertrofiați (fig. 10).

După 24 de ore procesul de intoxicare a celulelor avansează. Nucleii sînt mult măriți, colțuroși, unii invaginați, pulverizați, iar nucleolii sînt difuzați în celule și cianozați (cromatoclazie).

CONCLUZII

Studiul fitochimic efectuat asupra speciei *Cuscuta campestris Yunck var. typica f. orsoviana Buia*, ne-a condus la identificarea și dozarea cumarinelor (0,60—0,65 g%), flavonelor (0,12—0,15 g%) și O.D.P.-

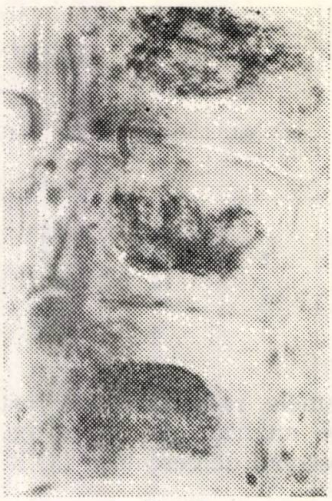


Fig. 4

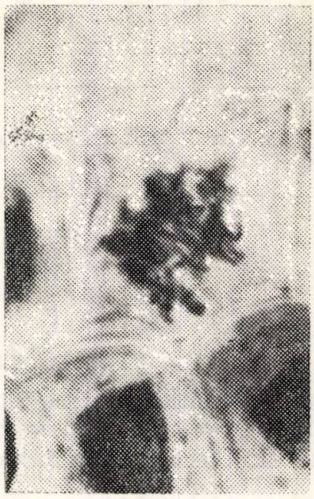


Fig. 5

Fig. 6

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

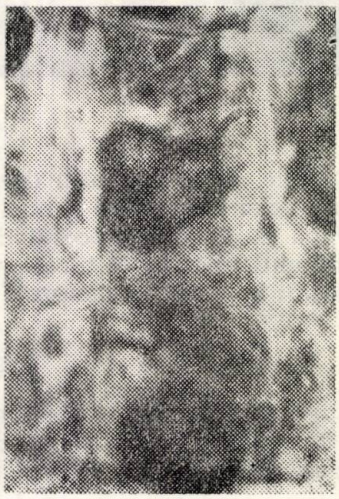


Fig. 10

urilor (0,03—0,04 g%), iar testarea fitobiologică a activității citostatice la precizarea unui efect mitoclazic de tip cromatoclazic. Acesta ar putea fi imprimat de compușii lactonici.

BIBLIOGRAFIE

1. BARTON G. M. — *J. Chromatography*, 1968, *34*, 4, 562.
2. BORZA AL. — Dicționar etnobotanic, Edit. Acad. R.S.R., 1968, 55.
3. CONSTANTINESCU D. GR., OȚELEANU R. — *Farmacia (Buc.)*, 1956, *17*, 244.
4. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU M., RETEZEANU M., SABOVICI-POPESCU F. — Lucrările Conferinței naționale de farmacie, București, 1958, 482—487.
5. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU M., RETEZEANU M., STOENESCU M. V. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1961, *243*, 176.
6. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU M., RETEZEANU M., OȚELEANU R. — *Arzneimittel Forsch.*, 1962, *12*, 827.
7. CONSTANTINESCU D. GR., RETEZEANU MARIA, OȚELEANU RODICA, CONSTANTINESCU MARGARETA — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1962, *255*, 1 357.
8. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., SOMMER LYA, GRIGORESCU EM. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, *12*, 7, 385.
9. DRĂCEA MARIA — Lucrare de diplomă, I.M.F. București, Disciplina de farmacognozie, 1974.
10. FARNSWORTH N. R. — *J. Pharm. Sci.*, 1966, *55*, 3, 225.
11. FARNSWORTH N. R. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1968, *35*, 1, 893.
12. FARNSWORTH N. R., HENRY L. N. — *Lloydia*, 1966, *29*, 101.
13. HARTWELL J. N. — *Lloydia*, 1969, 32, (1), 79—107.
14. HĂLĂLĂU D., PĂUN M., ȘARPE N. — Cuscutele din R. S. România și combaterea lor, Edit. Ceres, București, 1980.
15. JOHNSON G., SCHAL L. A. — *Amer. Potato J.*, 1957, *34*, 200.
16. LUCKNER M. V. — Prüfung von Drogen, G. Fischer Verlag, Jena, 1966, 214, 273.
17. LUSHPA O. N., ATALIKOVA F. N. — Izv. Akad. Nauk Kazah. S. S. R. Ser. Fiziol. Med., 1970, *8*, 1, 30—34.
18. NEAMȚU G., BODEA C. — *Rev. Roum. Biochim.*, 1969, *6*, 3, 227—231.
19. PAECH K., TRACEY M. V. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955, vol. II, p. 583 ; vol. III, p. 272.
20. PANȚU Z. — Plantele cunoscute de poporul român. Edit. Casei Școalelor, București, 1929, p. 310.
21. RAHMAN Q., KRISHNAN P. S. — *Phytochemistry*, 1971, *10*, 8, 1 751—1 757.
22. SĂVULESCU TR. și colab. — Flora R.S.R., Edit. Acad. R.P.R., 1960, vol. VII, p. 160.
23. SULMA T., WIERZCHOWSKA K. — *Acta Pol. pharm.*, 1963, *20*, 1, 77—82.
24. TSCHIRCH A. — Handbuch der Pharmakognosie, Bernhard Tarchnitz Verlag, Leipzig, 1910, vol. I, p. 517, 519, 546, 605, 706, 798, 831, 949.
25. WATTIEZ N., STERNON F. — Elements de chimie végétale, Ed. Masson et Cie, Paris, 1942, p. 103, 331, 334, 541, 672.

Articol intrat în redacție la 27.III.1981

Indicele de clasificare : 615.32 Cuscuta campestris—015

SUMMARY

Viorica Istudor, I. Ciulei, Stela Scarlet, Maria Drăcea — CONTRIBUTIONS TO THE PHYTOCHEMICAL STUDY OF THE *CUSCUTA CAMPESTRIS YUNK. VAR. TYPICA F. ORSOVIANA BUIA* SPECIES AND TESTING ITS CYTOSTATIC ACTIVITY

The utilization of dodder *(Cuscuta)* in folk medicine for certain forms of neoplasm prompted the authors to carry out phytochemical investigations, in order to establish the chemical composition of these plants and to test their cyto-

static activity. Attention was drawn to the quantitative presence of flavone (0.12—0.15 g%), coumarin (0.60—0.65 g%) and ODP (0.03—0.04 g%) derivatives, which might give to the dodder species its cytostatic action. Phytobiological determinations revealed a mitoclastic effect of chromatoclastic type attributed first of all to lactone derivatives.

РЕЗЮМЕ

Виорика Истудор, И. Чулей, Стела Скарлет, Мария Дрэча — ВКЛАД В ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВИДА *CUSCUTA CAMPESTRIS YUNK VAR. TYPYCA F. ORSOVIANA BUIA* и ТЕСТИРОВАНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Исследование видов *Cuscuta (tortel)* как народные средства, при некоторых формах неоплазмы, заставило авторов произвести фитохимическое исследование некоторых из них. Целью производных исследований является установление химического состава и фитобиологическое тестирование цитостатической деятельности. Внимание было направлено на количественное присутствие флавиновых производных (0,12—0,15 гр %), кумариновых производных (0,60—0,65 гр%) и ОДП (0,03—0,04 гр%), которые могли бы придать цитостатическое воздействия данным видам. Вследствие фитобиологических исследований было уточнен митоклазический эффект хроматоклазического вида, которые имеет место, в первую очередь, благодаря лактоновым производным.

Cercetarea interacției unui sort de grăsime hidrogenată indigenă „Novadeps U" cu unele antibiotice, sub formă de unguent

Aneta Verbuță, Nadia Paraschiv, V. Ciocănelea

Institutul de medicină și farmacie Iași,
Intreprinderea de antibiotice Iași și I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT Un sort de grăsime hidrogenată, obținut din uleiul de *floarea-soarelui indigen, a fost cercetat, urmărind compatibilitatea cu clorhidratul de tetraciclină, sulfatul de neomicină și sulfatul de kanamicină. Antibioticele s-au încorporat în baza de unguent, tip suspensie și tip emulsie, în prezența unor cupluri antioxidante pentru grăsimi. Controlul calităților fizico-chimice și a activității microbiologice a unguentelor a relevat ca baza ca atare asigură stabilitatea antibioticelor suspendate și s-a precizat cel mai bun antioxidant în cazul unguentelor tip emulsie.*

Unguente

În vederea abordării unei noi direcții de valorificare a materiilor prime indigene și pentru lărgirea gamei de baze de unguent, am cercetat calitățile unui sort de grăsime hidrogenată indigenă. Sortul de grăsime hidrogenată cercetat este obținut printr-un procedeu original brevetat (1). Produsul, denumit de noi „Novadeps U", are o microstructură gelică cu proprietăți tixotrope. Se amestecă omogen în stare topită și după solidificare, cu vaselină, ceară, alcool cetilic, cetaceum, colesterol, Tween ș.a.

Baza de unguent „Novadeps U" cercetată sub aspectul toleranței biologice pe ochiul de cobai (2) sau pe pielea de cobai (3), precum și experimentările pe om (4) demonstrează calități favorabile pentru a fi utilizată de practica farmaceutică.

Considerațiile menționate ne-au indus interesul de a cerceta interacția bazei de unguent „Novadeps U" cu unele antibiotice solicitate de dermatofarmacie.

MATERIAL ȘI METODĂ

Interacția bazei „Novadeps U" a fost urmărită din punct de vedere fizico-chimic și microbiologic față de clorhidratul de tetraciclină, sulfatul de neomicină și sulfatul de Kanamicină, condiționate sub formă de unguente.

Clorhidratul de tetraciclină de proveniență I.A.I., adus la mărimea particulei de 5—63 de microni, în concentrație de 3%, s-a suspendat în baza „Novadeps U", ca atare sau tratat separat cu antioxidanții: acid nordihidroguaiaretic (A.N.D.G.), butilhidroxianisol (B.H.A.), dodecilgalatul (D.D.G.), în proporție de 0,005% și 0,05% acid citric, astfel încît rezultă 4 formule, notate în aceeași ordine cu tipul de antioxidant dat, respectiv formulele I, II, III și IV. Încorporarea acidului citric cu rol de sinergist s-a făcut tip suspensie, deoarece încorporarea tip emulsie duce la interacție imediată între componente, manifestată prin apariția unor particule de culoare roșie, indiferent de natura antioxidantului.

Unguentele preparate conform formulelor I—IV sînt galbene, lipsite de miros, omogene ca aspect macro- și microscopic. Ambalarea s-a făcut în tuburi de aluminiu vernisate și sterilizate.

Fără a influența prin tamponare pH-ul unguentelor, s-a urmărit valoarea acestui parametru, în decursul conservării, timp de 16 luni, date experimentale cuprinse în tabelul nr. 1. De asemenea în acest tabel sînt prezentate rezultatele privind determinarea cantitativă a antibioticului extras din unguent cu apă acidulată cu HCl, spectrofotometrică la $\lambda = 380$ nm.

Culoarea unguentelor se menține nemodificată la baza de unguent ca atare și la aceea tratată cu B.H.A.; pH-ul înregistrează creșteri ușoa-

Tabelul I

Aspectul, pH-ul și activitatea antibioticului la unguentele cu clorhidrat de tetraciclină în procesul conservării (formulele I — IV)

Parametru	Formula	Timpul de conservare exprimat în luni									Diferența 1 zi—16 luni
		1 zi	1/4	1/2	1	3	6	9	12	16	
Culoarea	I	galben	N	N	N	N	N	N	N	N	—
	II	galben	N	N	N	N	N	N	N	galben-închis	—
	III	galben	N	N	N	N	N	N	N	N	
	IV	galben	N	N	N	N	N	galben-roz	galben-roz	galben-roșcat	
pH-ul	I	3,12	3,12	3,12	3,16	3,16	3,20	3,28	3,30	3,30	+0,18
	II	3,20	3,20	3,20	3,20	3,24	3,28	3,32	3,36	3,40	+0,20
	III	3,24	3,24	3,24	3,24	3,24	3,28	3,32	3,40	3,44	+0,20
	IV	3,24	3,24	3,24	3,26	3,28	3,30	3,32	3,36	3,44	+0,20
Conc. % clorhidrat de tetraciclină	I	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	2,98	2,95	2,93	−0,10
	II	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,08	3,07	3,01	2,97	−0,13
	III	3,05	3,05	3,05	3,05	3,05	3,02	3,00	2,97	2,96	−0,09
	IV	3,05	3,05	3,05	3,05	3,05	3,02	2,98	2,96	2,87	−0,18
Activitatea în procente remanentă	I	100	100	100	100	100	100	99,3	98,3	96,66	−3,34
	II	100	100	100	100	100	199,3	99,1	97,8	95,8	−4,20
	III	100	100	100	100	100	99,0	98,34	97,49	97,37	−2,63
	IV	100	100	100	100	100	99,0	97,7	97,0	94,09	−5,91

Legendă: N = nemodificat față de inițial.

re în toate cazurile, cuprinse între 0,20 şi 0,18. Concentraţia clorhidratului de tetraciclină condiţionat în unguentele cercetate, în procesul conservării timp de 16 luni, înregistrează cele mai accentuate pierderi în prezenţa antioxidantului D.D.G., urmată de influenţa antioxidantului A.N.D.G.

Pentru a aprecia dinamica interacţiei chimice între baza de unguent şi clorhidratul de tetraciclină sub raportul activităţii procentuale remanente a antibioticului, prezentăm diagrama 1.

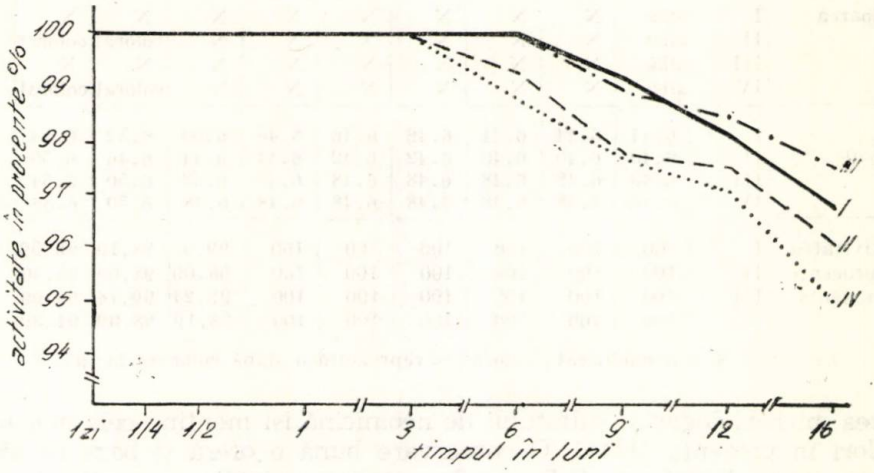


Fig. 1. — Stabilitatea colhidratului de tetraciclină în unguente preparate cu „Novodeps U"

În baza de unguent „Novadeps U" se înregistrează cea mai însemnată reducere a activităţii antibioticului între 9 şi 12 luni. La unguentul 11 şi IV, în prezenţa A.N.D.G., şi respectiv D.D.G., cele mai accentuate scăderi au loc între 6 şi 9 luni şi între 12 şi 16 luni. La unguentul 111, în prezenţa B.H.A., se înregistrează cea mai mare scădere între 6 şi 9 luni.

Sulfatul de neomicină s-a condiţionat în concentraţie de 2% după 4 formulări. Formula 1 are ca bază „Novadeps U" ca atare şi celelalte formule notate cu II, III şi IV conţin şi cupluri antioxidante de acid citric 0,05% şi respectiv B.H.A., D.D.G. şi G.E.

După preparare, unguentele corespunzătoare formulelor I—IV sînt de culoare albă, lipsite de miros şi omogene ca aspect macro- şi microscopic. La intervale determinate, timp de 16 luni, s-a verificat aspectul, pH-ul şi activitatea procentuală remanentă a antibioticului.

Determinarea cantitativă a sulfatului de neomicină s-a executat microbiologic conform F.R. VIII (5). Ca microorganism-test s-a folosit o suspensie de *Bacillus subtilis* 2 589 în concentraţie de 0,5% din suspensie de 10^8 celule microbiene/ml. Rezultatele sînt prezentate în tabelul II.

Analizînd calitatea unguentelor cu sulfat de neomicină, în procesul conservării, se constată următoarele : baza de unguent „Novadeps U" ca atare şi tratată cu antioxidantul D.D.G., menţine culoarea albă, nemodificată, timp de 16 luni ; pH-ul unguentelor nu se modifică semnificativ prin conservare, indiferent de natura antioxidantului. Activi-

Tabelul II

Aspectul, pH-ul şi activitatea antibioticului la unguentele cu sulfat de neomicină conservate 16 luni

Parametru	Formula	Timpul de conservare exprimat în luni									Diferenţa 1 zi-16 luni
		1 zi	1/4	1/2	1	3	6	9	12	16	
Culoarea	I	albă	N	N	N	N	N	N	N	N	
	II	albă	N	N	N	N	N	N	colorat	colorat	
	III	albă	N	N	N	N	N	N	N	N	
	IV	albă	N	N	N	N	N	N	colorat	colorat	
pH-ul	I	6,44	6,44	6,44	6,46	6,46	6,48	6,50	6,52	6,54	+0,10
	II	6,40	6,40	6,40	6,42	6,42	6,44	6,44	6,46	6,50	+0,10
	III	6,48	6,48	6,48	6,48	6,48	6,48	6,48	6,50	6,54	+0,06
	IV	6,48	6,48	6,48	6,48	6,48	6,48	6,48	6,50	6,56	+0,08
Activitatea în procente remanentă	I	100	100	100	100	100	100	99,4	98,19	96,59	−3,41
	II	100	100	100	100	100	100	98,09	98,09	95,40	−4,60
	III	100	100	100	100	100	100	99,24	99,14	98,09	−1,91
	IV	100	100	100	100	100	100	98,19	98,09	94,39	−5,61

Legendă: N = nemodificat; colorat = reprezintă o slabă colorare în gri.

tatea microbiologică a sulfatului de neomicină îşi menţine cele mai bune valori în prezenţa D.D.G. O conservare bună o oferă şi baza ca atare. În prezenţa B.H.A., şi G.E., au loc scăderi notabile ale antibioticului. În toate formulele studiate, însă, antibioticul îşi menţine activitatea în limitele admise, înregistrîndu-se prin conservare scăderi sub 10%.

Calitatea sulfatului de kanamicină de a fi uşor solubil în apă, precum şi calităţile grăsimilor hidrogenate ca bază de unguent oftalmic semnalate de Stanciu (6) ne-au condus în elaborarea unor formule de unguente pe care le prezentăm în tabelul III.

Formula I reprezintă unguentul industriei noastre, luat drept martor. La formulele III—VI s-a adăugat cuplul antioxidant-sinergist, dato-

Tabelul III

Formule de unguente cu sulfat de kanamicină în baza „Novadeps U"

Ingredientul	Formula g%					
	I	II	III	IV	V	VI
Sulfat de kanamicină	1	1	1	1	1	1
Lanolină	5					
Vaselină	84					
Oleu de parafină	10					
„Novadeps U"		99	96,94	96,94	96,94	96,94
Acid citric			0,05	0,05	0,05	0,05
A.N.D.G.			0,005			
B.H.A.				0,005		
D.D.G.					0,005	
G.E.						0,005
Apă distilată			2	2	2	2

rită hidratării bazei. În ziua preparării și la intervale determinate de timp s-a urmărit : aspectul, pH-ul și stabilitatea antibioticului. Conținutul în sulfat de kanamicină activ s-a determinat prin metoda microbiologică, după norma internă a unguentului industrial. Prezentăm în tabelul IV rezultatele experimentale.

Tabelul IV

Aspectul, pH-ul și stabilitatea la unguentele cu sulfat de kanamicină, prin conservare

Parametru	Formula conform tab. III	Timpul de conservare exprimat în luni								Diferența 1 zi-16 luni
		1 zi	1/4	1/2	1	3	6	12	16	
Culoarea	I	galben translucid	N	N	N	N	N	N	N	
	II	albă	N	N	N	N	N	N	N	
	III	albă	N	N	N	N	N	N	N	
	IV	albă	N	N	N	N	N	slab brun	slab brun	
	V	albă	N	N	N	N	N	slab brun	slab brun	
	VI	albă	N	N	N	N	N	N	N	
pH-ul	I	6,04	6,08	6,08	6,08	6,12	6,14	6,14	6,16	+0,12
	II	6,08	6,08	6,08	6,08	6,08	6,12	6,12	6,16	+0,08
	III	6,04	6,04	6,08	6,08	6,08	6,12	6,12	6,12	+0,08
	IV	6,08	6,08	6,10	6,12	6,16	6,20	6,24	6,24	+0,16
	V	6,08	6,08	6,20	6,28	6,40	6,50	6,54	6,54	+0,46
	VI	6,12	6,12	6,12	6,16	6,20	6,20	6,24	6,24	+0,12
Activitatea în procente remanentă	I	100	100	100	100	100	99,52	98,22	97,64	−2,36
	II	100	100	100	100	100	99,68	99,46	99,22	−0,78
	III	100	100	100	100	100	99,88	99,80	98,80	−1,20
	IV	100	100	100	100	100	99,32	98,09	96,39	−3,61
	V	100	100	100	100	100	99,52	98,19	96,59	−3,41
	VI	100	100	100	100	100	99,92	99,68	98,43	−1,57

Legendă : N = nemodificat

Din tabelul precedent rezultă că unguentele cu sulfat de kanamicină 1%, prin conservare 16 luni, nu-și modifică aspectul cînd antibioticul este suspendat în baza de unguent „Novadeps U" sau emulsionat în aceeași bază cu antioxidanții A.N.D.G. sau G.E., și se colorează ușor în brun cînd este emulsionat în baza menționată cu antioxidanții B.H.A. și D.D.G. În cazul unguentului industrial unde baza este vasolanolină, o eventuală brunificare nu este sesizabilă datorită coloraţiei imprimată de lanolină. Modificări evidente în culoare nu se constată.

pH-ul unguentelor crește nesemnificativ la unguentul tip suspensii în „Novadeps U" și tip emulsie în „Novadeps U" cu A.N.D.G. Creșterea este sensibilă la unguentul industrial și unguentul cu „Novadeps U" și G.E., și semnificativă la baza „Novadeps U" cu D.D.G.

Activitatea procentuală a antibioticului în general scade, în procesul conservării, la toate formulele studiate, după o cinetică pe care o prezentăm schematic în figura 2.

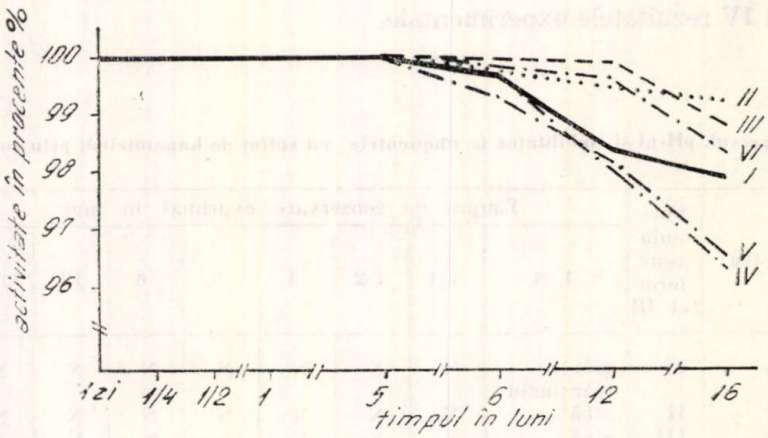


Fig. 2. — Stabilitatea sulfatului de kanamicină în unguente cu „Novodeps U" și martori în procesul conservării.

Primele modificări în activitatea sulfatului de kanamicină se înregistrează după 3 luni de conservare, indiferent de natura bazei sau a modului de dispersie a antibioticului. La 12 luni modificările se accentuează, astfel că la 16 luni se constată concret că reducerea activității sulfatului de kanamicină este favorizată de B.H.A. și D.D.G.

Sterilitatea unguentelor cu antibiotice fiind o calitate determinată de condiționarea antibioticelor și de destinația terapeutică a acestor preparate, s-au supus acestui control unguentele cu clorhidrat de tetraciclină, sulfat de neomicină și sulfat de kanamicină în baza „Novadeps U", în cele 4 sau 6 formulări menționate. Pentru determinarea calitativă a germenilor s-a folosit metoda microbiologică prevăzută de F.R. VIII suplim. I (7).

Examinînd macroscopic și cu lupa suprafața mediilor de cultură, nu s-a constatat dezvoltarea germenilor revifiabili nici după 2 ani de conservare a unguentelor în tuburi de metal sterilizate.

CONCLUZII

Coroborînd cei 3 indici de calitate, culoarea, pH-ul și activitatea remanentă procentuală a antibioticului în unguentele cu clorhidrat de tetraciclină studiate, se apreciază corespunzătoare baza „Novadeps U" ca atare și tratată cu B.H.A. Tratarea bazei cu A.N.D.G. și D.D.G., dă unguente necorespunzătoare, prin modificarea culorii după 9 sau 16 luni.

La unguentele cu sulfat de neomicină condiționată în „Novadeps U" se indică corespunzătoare baza ca atare sau cu adaos de D.D.G., și ca necorespunzătoare, adăugarea de B.H.A. și G.E.

Reducerea activității sulfatului de kanamicină prin conservare timp de 16 luni are valori mult inferioare limitei maxime admise la antibiotice, astfel că atît baza de unguent „Novadeps U" anhidră sau hidratată, cît și baza vaso-lanolina anhidră conferă o stabilitate care depășește perioada cercetată. La încorporarea tip emulsie a sulfatului de kanamicină în baza lui „Novadeps U" se indică A.N.D.G., ca cel mai favorit antioxidant.

Baza de unguent „Novadeps U", condiționată sub formă de unguente cu clorhidrat de tetraciclină, sulfat de neomicină sau sulfat de kanamicină, nu constituie mediul prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor, atît sub formă anhidră, cît și sub formă hidratată.

BIBLIOGRAFIE

1. ANETA VERBUȚĂ și colab. — Brevet O.S.I.M. nr. 70 143/13.04.1976.
2. ANETA VERBUȚĂ, FL. BOGDAN — *Rev. med. chir. Iași*, 1978, 4, 673—676.
3. BOGDAN FL., ANETA VERBUȚĂ — *An. Univ. Craiova*, 1978, III, 89—94.
4. ANETA VERBUȚĂ, DANILIUC P. — *Rev. med. chir. Iași*, 1978, 1, 137—140.
5. * * * — Farmacopeea Română, ed. a VIII-a, 1965, Ed. medicală, București.
6. STANCIU I., MĂRĂȘOIU G., CRUCEANU I. — Probleme de practică farmaceutică, Ed. medicală, București, 1964.
7. * * * — Farmacopeea Română, ed. a VIII-a, 1965, supl. I, 1968, Ed. medicală, București.

Articol intrat în redacție la 20.II.1982.

Indicele de clasificare : 615.415.7

SUMMARY

Aneta Verbuță, Nadia Paraschiv, V. Ciocănele — A STUDY OF THE INTERACTION OF „NORADEPA V", A ROMANIAN HYDROGENATED FAT, WITH SOME ANTIBIOTICS IN ONGUENTS

A hydrogenated fat contained in the indigenous sunflower oil was investigated, in an attempt to evaluate its compatibility with tetracycline hydrochloride, neomycine sulphate, and kanamycine sulphate. The antibiotics were incorporated in the onguent base, of the suspension or of the emulsion type, in the presence of antioxydant couplings for fats. The control of physico-chemical qualities, and of the microbiologic activity of the onguents has shown that the base as suchprovides stability for the suspended antibiotics, and the best anti-oxydant was selected, for the emulsiontype onguents.

РЕЗЮМЕ

Анета Вербуцэ, Надя Параскив, В. Чокэнеле — ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОДНОГО СОРТА ГИДРОГЕНЕЗИРОВАННОГО ЖИРА РУМЫНСКОГО ПРОИЗВОДСТВА, «НОРАДЕПА В» С НЕКОТОРЫМИ АНТИБИОТИКАМИ, В ФОРМЕ МАЗИ

Авторы исследовали сорт гидрогенезированного жира, полученного из местного подсолнечного масла, в отношении его совместимости с хлоргидратом тетрациклина, сульфатом неомицина и сульфатом канамицина. Антибиотики включались в щелочь мази, в виде взвеси или эмульсии, в присутствии некоторых антиоксиляющих в отношении жиров спаренных веществ. Проверка физико-химических свойств и микробиологической активности этих мазей указала, что щелочь, как таковая, обеспечивает стабильность взвешенных антибиотиков. Удалось также установить наилучший антиокислитель для мазей типа эмульсии.

Aportul de mercur în organism în urma folosirii unor dermopreparate

Agota Kovats, T. Bociat, M. Bojiță

Institutul de igienă și sănătate publică,
Institutul de medicină și farmacie și
Clinica dermatologică, Cluj-Napoca

REZUMAT

În urma folosirii dermatopreparatelor pe bază de mercur și a absorbției lui cutanate, există posibilitatea unui aport mărit de mercur în organismul uman, care, în funcție și de susceptibilitatea individuală, ar putea să pericliteze starea de sănătate. În lucrare se studiază absorbția mercurului în organism pe cale cutanată, prin urmărirea eliminării lui în urină, în funcție de concentrația mercurului, durata și frecvența utilizării unguentelor și a bazelor de unguent. Rezultatele au scos în evidență riscul unui aport mărit de mercur în organism — prin absorbție cutanată — în urma utilizării unguentelor cu precipitat alb de mercur (clorură amidomercurică), dependent de factorii mai sus enunțați.

Hydrargyrum
Unguent
Efecte secundare

Problema poluării cu mercur și efectele ei pe plan mondial reprezintă o preocupare deosebită, datorită extinderii utilizării în industrie și agricultură atît a mercurului cît și a compușilor săi, ceea ce mărește nivelul contaminării, datorită surselor naturale.

Pe lîngă acest fapt, mai multe activități umane — nelegate direct de utilizarea mercurului — cum ar fi : arderea combustibililor fosili (gaz natural, cărbune, petrol), fabricarea oțelului, cimentului, fosfaților, extracția metalelor prin prăjire din minereuri sulfuroase, elimină totuși cantități însemnate din acest metal în atmosferă.

Avînd în vedere circuitul mercurului în natură, se poate afirma că acesta este omniprezent, atît în atmosferă, litosferă, hidrosferă cît și în biosferă.

În mod inevitabil organismul uman este supus unui aport de mercur prin respirație și prin hrană (alimente și apă de băut).

Aportul alimentar admis este de 10—20 μg/zi (4), respectiv 30—50 μg/70 kilocorp (1, 3, 5), iar din aer se poate conta la absorbția a 75% din concentrația ambiantă de mercur, luînd în considerare 20 m^3 de aer inspirat pe zi (9).

În schemele consumului mediu de mercur în țările industriale (1), după industria cloralcalină (25%), material electric (20%), vopsele (15%), dispozitive de măsură și control (10%), dentistică (3%), laboratoare (2%) figurează și „alte utilizări" (20%), din care face parte și utilizarea compușilor mercurului ca ingrediente în preparate farmaceutice și cosmetice.

Folosirea dermopreparatelor pe bază de mercur în scop terapeutic și cosmetic — deși oarecum limitată — continuă să existe. Datorită absorbției cutanate a mercurului, există posibilitatea unui aport mărit de mercur în organismul uman, care — în funcție și de susceptibilitatea individuală —ar putea să pericliteze starea de sănătate.

Scopul prezentei lucrări este stabilirea aportului de mercur în organismul uman, în urma folosirii unor dermopreparate atît în scop terapeutic (tratamentul în psoriazis) cît și cosmetic. Lucrarea studiază absorbția mercurului în organism pe cale cutanată, prin urmărirea eliminării urinare de mercur, în funcție de concentrația de mercur, durata și frecvența utilizării unguentelor, baza de unguent.

MATERIAL ȘI METODE

În vederea urmăririi absorbției cutanate de mercur, prin determinarea eliminării urinare de mercur s-a luat în studiu 8 subiecți (2 femei și 6 bărbați), în vîrstă de 20—67 de ani, spitalizați cu diagnosticul de psoriazis, cărora li s-a aplicat zilnic un tratament cu următoarele preparate :

a) Precipitat alb de mercur 5 g
Acid salicilic 5 g
Vaselină 100 g

și

b) Precipitat alb de mercur 5 g
Superprednol XX tbl.
Excipient hidrofil 100 g

Compoziția excipientului hidrofil :

Alcool cetilic
Alcool cetilstearilic aa 45 g
Glicerină 90 g
Apă distilată 410 g
Laurilsulfat de sodiu 4 g
Sol. fenosept 2‰ 6 g

Concentrația urinară de mercur s-a determinat prin spectrofotometrie de absorbție atomică la interval de 4—55 de zile tratament.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele sînt redate în fig. 1.

În ceea ce privește valorile „normale" ale concentrației mercurului în urină, aceasta variază destul de mult, după diferiții autori. Rezultatele obținute arată valori evident crescute de Hg urinar, față de un lot martor de 50 de persoane cu valoarea medie de 4,4 μg Hg/l urină în limite de 0—12,5 μg Hg/l.

Luînd în considerare clasificarea arbitrară a mercuriuriei :

— valori normale < 50 μg/l.
—valori acceptabile 51—100 μg/l.
— valori excesive 101—200 μg/l.
— valori periculoase > 200 μg/l (6).

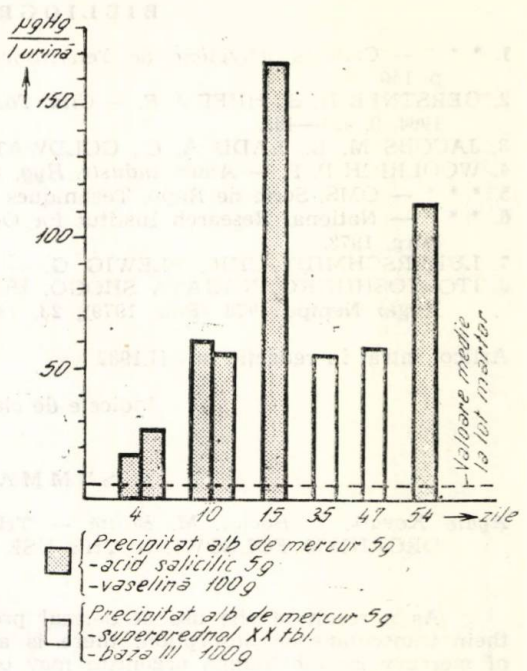


Fig. 1. — Reprezentarea eliminării urinare de mercur în funcție de durata tratamentului

putem constata 2 cazuri cu valori excesive, care reprezintă 25% din cazurile cercetate, și cîte 3 cazuri cu valori normale și acceptabile (37,5%).

De asemenea, se poate constata că eliminarea în urină a mercurului crește în raport cu durata tratamentului. O influență asupra absorbției, respectiv eliminării mercurului pare să aibă și compoziția unguentelor, în cazurile tratate după rețeta b ; se observă concentrații urinare de mercur mai scăzute, chiar după mai multe zile de tratament.

S-a mai urmărit un grup de 10 subiecți (femei) între 19—53 de ani, care au folosit voluntar, în scop cosmetic un unguent cu 2,5% precipitat alb de mercur tip „Floare de munte". După aplicări necontrolate timp de 30 de zile s-a găsit o eliminare urinară medie de 18,9 µg Hg/l cu limite de 9—28,5 µg Hg/l, depășind valoarea găsită pentru lotul martor.

În legătură cu absorbția cutanată a precipitatului alb de mercur din unguentele cosmetice trebuie să amintim valorile ridicate ale mercurului urinar (în medie 32 µg Hg/l, cu limite de 3—216 µg Hg/l) la lucrătorii din secția de ambalare a unguentelor din industria cosmetică, care au prezentat o simptomatologie clinică și bucodentară în procentaj mai mare decît cei de la secția de preparare a unguentelor. Avînd în vedere concentrația scăzută a mercurului din aerul halei de ambalare (5 µg Hg/m^3 aer) față de hala de preparare și ținînd seama de rezultatele obținute pe subiecții testați se poate aprecia că în secția de ambalare absorbția cutanată este calea majoră de pătrundere în organism a mercurului.

În concluzie, rezultatele au scos în evidență riscul unui aport mărit de mercur în organism, prin absorbția cutanată, în urma folosirii unguentelor cu precipitat alb de mercur, dependent de o serie de factori (concentrația mercurului, durata utilizării unguentelor și baza de unguent), problemă care merită atenție și preocupări în continuare.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Critères d'hygiène de l'environnement l. Mercure OMS-Geneva, 1977, p. 150.
2. GERSTNER H. B., HUFF J. E. — *Clin. Toxicol.*, 1977, *11*, 2, 131—150. 1964, 9, 454—463.
3. JACOBS M. B., LADD A. C., GOLDWATER L. J. — *Arch. environm. Health.*,
4. WOOLRICH P. P. — *Amer. industr. Hyg. Ass. J.*, 1973, 217—226.
5. * * * — OMS. Serie de Rapp. Techniques nr. 505, 1972.
6. * * * — National Research Institut for Occupational Health Diseases, Johannesburg, 1973.
7. LUDERSCHMIDT CHR., PLEWIG G. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 293—298.
8. ITO YOSHIHIKO, NAGATA SHOGO, HOSOKAWA NAGISA — Kyoto-fu Eisei Kogai Nempo 1978 (Pub. 1979), 23, 133—134, C.A. 118184 v/1979.

Articol intrat în redacţie la 8.II.1982

Indicele de clasificare : 615.415.7—035.1 : 615.732.6—099

SUMMARY

Agata Kovats, T. Bociat, M. Bojiţă — THE UPTAKE OF MERCURY BY THE ORGANISM FOLLOWING THE USE OF DERMAL PREPARATIONS

As a result of the use of dermal preparations containing mercury, and of their transcutaneous absorption, there is a possibility that an increased uptake of mercury by the human organism may occur, which, in relation to the individual susceptibility, could determine risks and health hazards. In the paper the uptake of mercury by the organism is investigated, when this takes place transcutaneously, by measurments of mercury in the urine, related to the concentration of mercury, the duration and the frequency of the use of mercury-containing onguents, and of onguent bases. The results have stressed the risk of an increased uptake of mercury by the organism — as a result of transcutaneous absorption — following the use of onguents containing white mercury precipitate (amido-mercury chloride), in relation with the above-mentioned factors.

РЕЗЮМЕ

Агота Ковач, Т. Бочиат, М. Божицэ — ПОДВОЗ РТУТИ В ОРГАНИЗМ ВСЛЕДСТВИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ДЕРМОПРЕПАРАТОВ

Вследствие использования дермопрепаратов, основанных на ртути, и всасывания последней через кожу, возникает возможность повышенного подвоза ртути в человеческий организм, что, в зависимости и от индивидуальной чувствительности, способно нарушить состояние здоровья. В данной работе изучается вопрос всасывания ртути в организм через кожу путем определения выведения ее с мочой в зависимости от концентрации ртути, длительности и частоты использования мазей и основных частей последних. Полученные результаты выявили существующий риск в связи с повышенным подвозом ртути в организм — путем всасывания через кожу — вследствие использования белых ртутных мазей (амидохлорная ртуть), в зависимости от вышеупомянутых факторов.

Reacţia ionilor metalici cu berberină

1. Sulfaţi metalici ai berberinei

Michaela Pitea, Silvia Barbu, V. Zaharia

Facultatea de farmacie, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a studiat comportarea sulfatului de berberină faţă de unii sulfaţi ai metalelor tranziţionale, izolîndu-se în stare solidă sulfaţi metalici ai berberinei. Combinaţiile sintetizate au fost studiate spectrofotometric în U.V., reflexie difuză şi I.R. Pe baza datelor experimentale s-a stabili raportul de combinare metal : cation berberinium de 1:2, precum şi geometria de înconjurare a cationului metalic.*

Alcaloizi
Plante medicinale

Berberina — alcaloid principal al plantei *Berberis vulgaris L.* — este o bază cuaternară aparţinînd unei structuri -tetrahidroizochinolinice, de tip protoberberinic (7).

Berberina a atras atenţia prin acţiunea sa inhibantă asupra unor germeni patogeni (6, 8, 9), acţiune rar întîlnită în cazul alcaloizilor ; asociind acest efect cu acţiunea colagog-coleretică semnalată mai demult, a fost preconizată în afecţiuinle căilor hepatobiliare (11).

Datorită legăturii care ar putea exista între mecanismul de acţiune al unor bacteriostatice şi potenţialul lor de complexare, precum şi importanţa analitică a acestuia, un deosebit interes prezintă studiul comportării berberinei faţă de cationii metalici. Astfel a fost semnalată formarea unor precipitate colorate la amesecarea soluţiilor sărurilor de berberină cu soluţii ale unor cationi metalici cu configuraţie de 18 electroni, 18+2 electroni, precum şi cu configuraţie *d* incompletă (7).

Reluînd problema comportării berberinei faţă de cationii metalici, în lucrarea de faţă prezentăm unele rezultate privitoare la sinteza şi studiul fizico-chimic al unor sulfaţi metalici ai berberinei.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru sinteza combinaţiilor complexe s-a utilizat sulfat de berberină şi sulfaţi ai ionilor de Cr(III), Fe(II), Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn(II) şi Cd(II).

Sinteza s-a realizat prin amestecarea soluțiilor apoase de sulfat de berberină și sulfați metalici luați în raport molar de 1:1 (0,001 moli dizolvați în cantitatea minimă de apă). Amestecul se lasă în repaus aproximativ 24 de ore la temperatura camerei, după care se separă un precipitat care se filtrează și se spală cu puțină apă. Rezultatele analizei elementare sînt trecute în tabelul I.

Tabelul I

Rezultatele analizei elementare

Compus	Culoare	P.T.	G.M. Calculată	Metal %		N%		S%	
				Calculat	Găsit	Calculat	Găsit	Calculat	Găsit
$(CrBrb_2SO_4)_2(SO_4)_3$	galben verzui	250	1 929,624	5,39	5,05	2,90	2,32	8,30	7,81
$(FeBrb_2SO_4)SO_4$	galben	250	920,652	6,06	5,41	3,04	2,53	6,96	5,99
$(CoBrb_2SO_4)SO_4$	galben	250	923,742	6,38	5,50	3,03	2,45	6,94	5,98
$(NiBrb_2SO_4)SO_4$	galben	250	923,512	6,35	5,51	3,03	2,53	6,94	6,02
$(CuBrb_2SO_4)SO_4$	galben	250	928,342	6,84	6,07	3,01	2,53	6,90	6,11
$(ZnBrb_2SO_4)SO_4$	galben	250	930,182	7,02	6,50	3,01	2,41	6,89	6,02
$(CdBrb_2SO_4)SO_4$	galben	250	977,260	11,50	10,71	2,86	2,02	6,56	5,86

Spectrele electronice s-au înregistrat cu un spectrofotometru VSU-2P Carl Zeiss Jena, în absorbție și în reflexie difuză. Pentru înregistrarea spectrelor electronice în absorbție s-au utilizat soluții metanolice avînd concentrația de ordinul 10^{-5} m.

Spectrele IR s-au înregistrat cu un spectrofotometru Specord 75 IR, utilizînd pastile în amestec cu KBr.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Sulfații metalici ai berberinei sînt substanțe microcristaline, colorate în galben, greu solubile în apă, ușor solubile în alcool.

Spectrul electronic al sulfatului de berberină prezintă 4 benzi situate la 229 nm, 264 nm, 350 nm și 431 nm (7, 10) (tabelul II). Primele 3 benzi sînt caracteristice structurii izochinolinice, depinzînd și de auxocromii metilendioxi și dimetoxi.

Tranzițiile electronice care aparțin nucleelor aromatice metilendioxibenzen și dimetoxibenzen determină primele două benzi (7).

Banda situată în domeniul vizibil este caracteristică ionului berberinium (7).

Legarea cationilor metalici la molecula sulfatului de berberină determină modificări hipocrome ale acestor benzi, cele mai pronunțate fiind în cazul ionilor de Fe (II) și Zn(II), cu excepția cazului combinației cu Cr(III), în spectrul căreia toate cele 4 benzi apar modificate hipercrom (tabelul II).

Tabelul II

Parametrii spectrelor electronice

Compus	Banda E			Banda E			Banda structurii izochinolinice			Banda ion berberinium		
	λ	ν	ε	λ	ν	ε	λ	ν	ε	λ	ν	ε
Brb_2SO_4	229	43 500	57 831	264	37 833	56 626	350	28 500	54 216	431	23 166	11 428
$(CrBrb_2SO_4)_2(SO_4)_3$	229	43 666	94 252	265	37 666	87 365	350	28 500	81 609	431	23 166	30 689
$(FeBrb_2SO_4)SO_4$	231	43 166	38 144	266	37 500	38 144	350	28 500	36 082	431	23 166	10 309
$(CoBrb_2SO_4)SO_4$	230	43 333	47 619	266	37 500	46 428	352	28 333	44 047	431	23 166	9 245
$(NiBrb_2SO_4)SO_4$	230	43 333	57 647	265	37 666	53 529	352	28 383	49 411	428	23 333	10 588
$(CuBrb_2SO_4)SO_4$	231	43 166	45 679	264	37 833	44 599	346	28 833	40 000	431	23 166	9 230
$(ZnBrb_2SO_4)SO_4$	231	43 166	41 262	265	37 666	38 834	350	28 500	36 407	431	23 166	8 737
$(CdBrb_2SO_4)SO_4$	231	43 166	51 428	266	37 500	51 428	350	28 500	49 285	431	23 166	12 142

Pentru stabilirea geometriei de înconjurare a ionului metalic, s-au înregistrat spectrele electronice în reflexie difuză, în domeniul 25 000—5 000 cm^{-1} (fig. 1).

Benzile de spin admise ale ionului de Cr(III) hexacoordinat se rezolvă în spectru numai în cazul liganzilor transparenți pentru domeniul UV (4). Banda situată la 15 300 cm^{-1} poate fi atribuită tranziției $^4T_{2g} \leftarrow {}^4A_{2g}$, benzile ν_2 și ν_3 fiind mascate de tranzițiile intraligand. Spectrul combinației ionului de Cr(III) prezintă și o bandă situată la 6 400 cm^{-1}, care ar putea fi atribuită unei tranziții de spin interzisă, stările dublet apărînd din termenii ^2G sau ^2H, ^2F, ^2D (tabelul III, fig. 1) (5).

Valoarea momentului magnetic al combinației sulfatului de berberină cu ionul de Fe(II) de 4,95 MB sugerează existența configurației de spin înalt. Poziția benzilor spectrului electronic și valoarea momentului magnetic pledează pentru existența unei geometrii de înconjurare tetraedrice. Aceeași geometrie T_d este sugerată și de spectrele combinațiilor cu ioni de Co(II) și Ni(II).

Pe baza datelor experimentale furnizate de spectrele electronice s-au calculat modulul cîmpului de ligand Dq, parametrul repulsiei interelectronice B′ și parametrul nefelauxatic β (tabelul IV) (4).

Parametrii spectrelor electronice sugerează existența unor legături cu un grad de covalență mai scăzut în cazul complecșilor de Ni(II). Efectul nefleauxetic al ionilor de Co(II) și Ni(II) fiind aproximativ același, diferența caracterului covalent al legăturii s-ar putea explica prin schimbarea sferei de coordonare, existînd posibilitatea formării ionilor $(MBrb_2)^{4+}$, $(MBrb\ SO_4)^+$ și $(M(SO_4)_2)^{2-}$. Banda ν_2, în cazul complexului cu ionul de Ni(II) apărînd multicomponentă, ar putea fi corelată cu prezența în stare solidă a

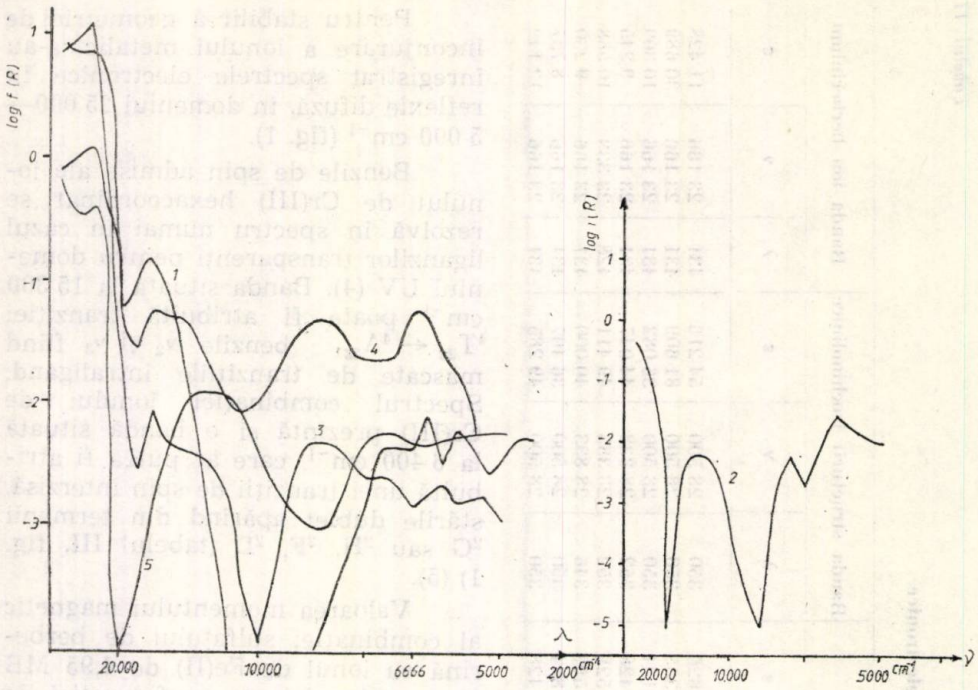


Fig. 1. 1. $(CrBrb_2SO_4)_2(SO_4)_3$; 2. $(FeBrb_2SO_4)SO_4$; 3. $(CoBrb_2SO_4)SO_4$; 4. $(NiBrb_2SO_4)SO_4$; 5. $(CuBrb_2SO_4)SO_4$.

Tabelul III

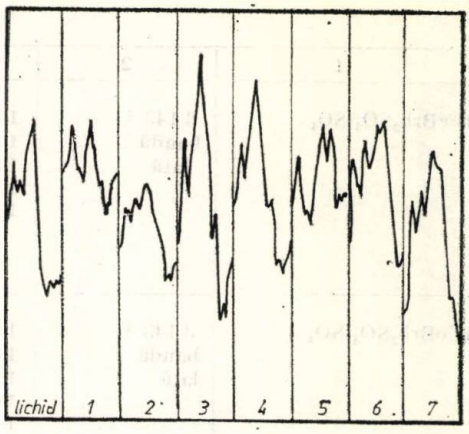
Parametrii spectrelor electronice în reflexie difuză

Compus	Banda	Atribuirea	Simetria
$(CrBrb_2SO_4)_2(SO_4)_3$	15 300 6 400	ν_1 $^4T_{2g} \leftarrow {}^4A_{2g}$ $^2T_{2g} \leftarrow {}^4A_{2g}$ $^2E_g \leftarrow {}^4A_{2g}$	O_h
$(FeBrb_2SO_4)SO_4$	16 500 6 900 5 800	$^5T_2 \leftarrow {}^5E$ μ = 4,95 M.B.	T_d
$(CoBrb_2SO_4)SO_4$	15 384 8 000	ν_3 $^4T_1(P) \leftarrow {}^4A_2(F)$ ν_2 $^4T_1(F) \leftarrow {}^4A_2(F)$	T_d
$(NiBrb_2SO_4)SO_4$	15 384 7 400	ν_3 $^3T_1(P) \leftarrow {}^3T_1(F)$ ν_2 $^3A_2(F) \leftarrow {}^3T_1(F)$	T_d
$(CuBrb_2SO_4)SO_4$	12 500 6 660	$d_{xz} \rightarrow d_{xy}$ $^2A_1 \leftarrow {}^2E$ d_{yz} $d_{z2} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ $^2E \leftarrow {}^2E$	D_3

parametrilor spectrelor electronice poziția benzii ν_2 s-a apreciat prin centrul de greutate al benzii multicomponente prin evaluare vizuală (1).

Alura spectrului combinației sulfatului de berberină cu ionul de Cu(II) sugerează existența unei simetrii D_3(5).

Fig. 2. — 1. $(CrBrb_2SO_4)_2(SO_4)_3$; 2. $(FeBrb_2SO_4)SO_4$; 3. $(CoBrb_2SO_4)SO_4$; 4. $(NiBrb_2SO_4)SO_4$; 5. $(CuBrb_2SO_4)SO_4$; 6. $(ZnBrb_2SO_4)SO_4$; 7. $(CdBrb_2SO_4)SO_4$.



Tabelul IV

Parametrii spectrelor electronice

Compus	Banda	Atribuirea	B′	B	Simetria
$(CoBrb_2SO_4)SO_4$	15 384 ν_3 8 000 ν_2	$^4T_1(P) \leftarrow {}^4A_2(F)$ $^4T_1(F) \leftarrow {}^4A_2(F)$	620	0,62	T_d
$(NiBrb_2SO_4)SO_4$	15 384 ν_3 ν_2	$^3T_1(P) \leftarrow {}^3T_1(F)$ $^3A_2(F) \leftarrow {}^3T_1(F)$	840	0,80	T_d

Spectrul IR al sulfatului de berberină prezintă mai multe benzi intense, datorită complexităţii structurii şi anume benzi datorate vibraţiilor schelet, adică vibraţiilor de valenţă ale legături C-C, la care se mai adaugă vibraţiile de deformare C-H, precum şi vibraţiile grupărilor funcţionale (tabelul V) (7, 10, 11).

Tabelul V

Spectrele IR

Compus	ν CH ν OH	ν C=C ν C=N	ν C—O—R	δ CH
1	2	3	4	5
Brb_2SO_4	3 560 m 3 420 m 3 350 m	1 595 m 1 560 s 1 500 i 1 475 s 1 460 s	1 390 i 1 460 m 1 430 m 1 270 m 1 215 m 1 100 i 1 050 s 1 020 m	970 s 900 s 700 s 610 s
$(CrBrb_2SO_4)_2(SO_4)_3$	3 400 m 3 000 m	1 600 m 1 571 s 1 500 i 1 486 m 1 457 s	1 386 m 1 357 m 1 343 m 1 271 m 1 229 i 1 095 i 1 029 i	971 s 600 m

tabelul IV (continuare)

1	2	3	4	5
$(FeBrb_2SO_4)SO_4$	3 143 i bandă lată	1 600 m 1 557 s 1 500 i 1 471 m 1 457 s	1 386 m 1 357 m 1 343 m 1 1271 m 1 229 m 1 086 i 1 057 m 1 029 m	971 s 600 m
$(CoBrb_2SO_4)SO_4$	3 143 i bandă lată	1 595 i 1 557 m 1 500 i 1 471 m 1 443 s 1 414 s	1 386 i 1 357 i 1 329 m 1 257 i 1 229 m 1 205 s 1 171 s 1 086 i 1 043 i	971 m 943 m 890 m 857 s 814 s 714 s 600 i
$(NiBrb_2SO_4)SO_4$	3 120 i bandă lată	1 600 m 1 557 s 1 500 i 1 471 m 1 457 s 1 414 s	1 386 i 1 357 i 1 329 m 1 257 i 1 229 m 1 086 i 1 043 i	971 s 943 s 886 s 814 s 700 s 600 m
$(CuBrb_2SO_4)SO_4$	3 400 m 3 040 2 940 bandă lată	1 600 m 1 557 m 1 500 i 1 486 m	1 386 m 1 371 m 1 343 m 1 229 m 1 129 i 1 100 i 1 020 m	971 m 943 m 900 m 814 s 657 s 600 s 571 s
$(ZnBrb_2SO_4)SO_4$	3 050— 3 250 bandă lată 3 575 s	1 595 m 1 557 m 1 500 i 1 486 m 1 457 s	1 386 m 1 371 m 1 324 m 1 271 m 1 229 m 1 200 s 1 129 i 1 086 i 1 057 i 1 029 i	957 m 929 s 600 m
$CdBrb_2SO_4)SO_4$	3 050— 3 400 bandă lată 3 550 u	1 598 m 1 557 m 1 500 i 1 586 m 1 457 s	1 386 m 1 371 m 1 324 m 1 270 m 1 229 m 1 200 s 1 129 u 1 086 i 1 057 m 1 057 m 1 020 m	957 s 939 s 600 m

Gruparea — O— CH_3 prezintă o absorbție intensă în regiunea 1 100 cm^{-1}. Prin legarea cationului metalic la molecula de sulfat de berberină, picul de la 1 100 cm^{-1} se deplasează spre numere de undă mici, apărînd la 1 086 cm^{-1} în spectrul tuturor combinațiilor complexe, cu excepția combinației ionului de Cu (II), pentru care apare la 1 129 cm^{-1}.

Modificările care apar în spectrul IR al combinațiilor metalice ale berberinei, comparativ cu spectrul IR al sulfatului de berberină, în regiunea 1 200—1 000 cm^{-1}, sînt prezentate în figura 2.

Rezultatele studiilor spectrale efectuate în UV, reflexie difuză și IR sugerează legarea cationilor metalici la cele două grupări metoxti vicinale, atomul electronodonor fiind oxigenul.

BIBLIOGRAFIE

1. COTTON F. A., GOODGAME M. — *J. Amer. chem., Soc.* 1961, 83, 1 777.
2. GOODGAME D. M. L., GOODGAME M., HITCHMAN M. A., WEEKS J. — *Inorg. Chem.*, 1966, 5, 635.
3. GOLSPAREC Z. — C.A., 66, 1967, 80 605 b.
4. LEVER A. B. P. — Inorganic Electronic Spectroscopy, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1968.
5. MICU-SEMENIUC R. — Structura combinațiilor anorganice, Univ. Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, 1978.
6. MĂRGINEANU C., PITEA M. — Comunicări prezentate la Primul simpozion al medicamentului românesc, Ed. medicală, București, 1979, p. 188—193.
7. PITEA M. — Cercetări asupra unor alcaloizi din planta *Berberis vulgaris L.*, Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1970.
8. PITEA M., MĂRGINEANU C. — *Clujul med.*, 1972, XLV, 4, 465—469.
9. PITEA M., MĂRGINEANU C. — Corelări structură-activitate la unii derivați ai berberinei. Volumul lucrărilor simpozionului : „Relații între structura compușilor naturali și utilizarea lor biologică", Cluj-Napoca, 1977, 133—142.
10. SKINNER B. — *J. chem. Soc.*, 1950, 823.
11. VELLUDA C. C., GOINA T., TICSA I., POP S., CSUTAK W., PETCU P. — Articole și lucrări științifice, I.M.F., Cluj, 1957, p. 65—74.
12. TINKLER C. K. — *J. chem. Soc.*, 1911, 99, 1 340.,

Articol intrat în redacție la : 29.XII.1981.

Indicele de clasificare : 615.713.3

SUMMARY

Michaela Pitea, Silvia Barbu, V. Zaharia — THE REACTION OF METALLIC IONS WITH BARBERINE. 1. METALLIC SULPHATES OF BERBERINE

The behaviour of berberine sulphate against some sulphates of transitional metalswas studied, and metallic sulphates of berberine were isolated under a solid form. The synthetized combinations were investigated by UV spectrophotometry, by diffuse reflexion and in the IR range. On the basis of experimental data the ratio was established for the combination between metal and cation berberinium (1 : 2), as well as the surrounding geometry of the metallic cation.

РЕЗЮМЕ

Михаела Питя, Сильвиа Барбу, В. Захария—РЕАКЦИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ИОНОВ С БЕРБЕРИНОМ. I. МЕТАЛЛИЧЕСКИЕ СУЛЬФАТЫ БЕРБЕРИНА

Авторы изучили поведение сулъфата берберина в отношении некоторых сулъфатов транзиционных металлов и им удалось выделить металлические сулъфаты берберина в твердом состоянии. Синтетизированные сочетаниня изучалисъ путем спектрофотометрии в ультрафиолетовом излучении, в диффузном отражении и в инфракрасном излучении. На основании экспериментальных данных было установлено соотношение сочетания металла с катионом *berberinium* равное 1:2, а также и геометрия окружения металлического катиона.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Агнес Блазек-Бодё, Юдит Иоса, Илона Киш — *Исследование спектрофотометрической дозировки трициклических противодепрессивных лекарственных средств с помощью красящих веществ из группы сульфонфталеинов* . . . 193

В. Антонеску, Л. Соммер, И. Предеску, П. Бырзэ — *Вклад в физико-химическое изучение флавоноидов, содержащихся в Origanum vulgare* 201

П. Петку, Е. Бордаш, Екатерина Андронеску, А. Зеик — *Экспериментальные исследования в связи с диуретическим действием некоторых экстрактов из сборов Xanthium*. 209

Елена Кристя, Шт. Тэмэшдан, Дениса Михеле, Г. Чинкэ — *Влияние клонидина на слизистую и на секрецию желудка у крыс* 217

Ал. Миссир, В. Зота, Жана Соаре, Иляна Кирицэ, И. Петре, Ал. Стан— *Исследования в серии алкоксибензойных V 3,4,4-триметоксибензоил-тиоуреидных кислот* 225

Виорика Истудор, И. Чолей, Стела Скарлет, Неария Дрэча — *Вклад в фитохимическое исследование сбора Cuscuta campestris Junk var, Typica f. orsoviana buia и проверка его цитостатической активности* 231

Анета Вербуцэ, Надя Параскив, В. Чокэнеля — *Исследование взаимодействия одного сорта гидрогенизированного жира румынского производства, «НОВАДЕПС У» с некоторыми антибиотиками, в форме мази* 237

Агота, Ковач, Т. Бочиат, М. Божицэ — *Подвоз ртути в организм вследствие использования некоторых дермопрепаратов* 245

Михаела Питя, Сильвия Барбу, В. Захария — *Реакция металлических ионов с берберином. I. Металлические сульфаты берберина* 249

Рефераты

1984 JAN 19

SUMAR

Pag.

Agnes Blazsek-Bodó, Judith Józsa, Ilona Kis — *Studiul dozării spectrofotometrice a substanțelor medicamentoase antidepresive triciclice cu coloranți din grupa sulfoftaleinelor* 193

V. Antonescu, L. Sommer, I. Predescu, P. Bârză — *Contribuții la studiul fizico-chimic al flavonoizilor din Origanum vulgare* 201

P. Petcu, E. Bordaș, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — *Cercetări experimentale privind acțiunea diuretică a unor extracte din speciile de Xanthium* 209

Elena Cristea, Șt. Tămășdan, Denisa Mihele, Gh. Cicină — *Influența clonidinei asupra mucoasei și secreției gastrice la șobolan* 217

Al. Missir, V. Zota, Jana Soare, Ileana Chiriță, I. Petrea, Al. Stan — *Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici V 3,4,5-trimetoxibenzoil-tioureide* . . 225

Viorica Istudor, I. Ciulei, Stela Scarlet, Maria Drăcea — *Contribuții la studiul fitochimic al speciei Cuscuta campestris yunk var. typica f. orsoviana Buia și testarea activității citostatice* . . 231

Aneta Verbuță, Nadia Paraschiv ,V. Ciocănelea — *Cercetarea interacției unui sort de grăsime hidrogenată indigenă „Novadeps U" cu unele antibiotice, sub formă de unguent* 237

Agota Kovats, T. Bociat, M. Bojiță — *Aportul de mercur în organism în urma folosirii unor dermopreparate* 245

Michaela Pitea, Silvia Barbu, V. Zaharia — *Reacția ionilor metalici cu berberină. 1. Sulfați metalici ai berberinei* 249

Referate

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația c. 1072

41 500

Lei 10